

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Ébola e Zika: Lições e Potenciais Alterações Decorrentes dos Surto

Pedro António Mendonça Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Ébola e Zika: Lições e Potenciais Alterações Decorrentes dos Surtos

Pedro António Mendonça Ferreira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professor Doutor Bruno Miguel Sepodes

2017

Resumo

O vírus Ébola e o vírus Zika pertencem à família *Filoviridae* e à família *Flaviviridae* respectivamente, são vírus emergentes, tendo recentemente originado grandes surtos. O vírus Ébola foi inicialmente descoberto em 1976 aquando do seu primeiro surto enquanto o vírus Zika embora tenha sido descoberto em 1947 apenas em 2007 provoca o seu primeiro surto que ocorreu nas Ilhas Yap. A ocorrência do surto do vírus Ébola, em 2014, foi o maior e mais recente surto que ocorreu até à data, tendo originado casos em vários continentes e mais de 11 mil mortos no continente africano. A ocorrência do surto do vírus Zika, em 2015, no Brasil, foi o maior surto do vírus Zika que ocorreu até à data, tendo originado entre 497,593 a 1,482,701 casos suspeitos, propagando-se para o resto do continente americano e evidenciou o desenvolvimento de problemas neurológicos e microcefalia em recém-nascidos associados à presença do vírus Zika. Devido à magnitude destes surtos e aos problemas que se foram evidenciando ao longo da sua ocorrência, entre outros níveis, ao nível da capacidade de resposta, ao nível de patologias e ao nível da disseminação a comunidade nacional e internacional ficaram alarmadas. A comunidade nacional e internacional ao aperceberem-se destes problemas, iniciaram uma avaliação da resposta executada o que lhes permitiu retirar elações sobre a resposta executada e sugerir possíveis alterações quer a nível nacional quer a nível internacional a serem aplicadas para que a capacidade de resposta em futuros surtos seja melhorada ou mesmo evitar o surgimento de futuros surtos. As alterações sugeridas pela comunidade internacional e nacional passam, entre outros níveis, pelo nível institucional, pelo nível científico, pelo nível da indústria farmacêutica, pelo nível da saúde pública e pelo nível social.

Palavras-chave: Surto; Ébola; Zika; Lições; Alterações

Abstract

The Ebola virus and the Zika virus belong to the *Filoviridae* family and the *Flaviviridae* family, respectively, are emerging viruses, having recently caused large outbreaks. The Ebola virus was first discovered in 1976 when its first outbreak happened while the Zika virus though was discovered in 1947 only in 2007 causes its first outbreak that occurred in the Yap Islands. The occurrence of the Ebola virus outbreak in 2014 was the largest and most recent outbreak to date, leading to cases on several continents and more than 11,000 deaths on the African continent. The occurrence of the outbreak of the Zika virus in Brazil in 2015 was the largest outbreak of the Zika virus that has occurred to date, having originated 497,593 to 1,482,701 suspected cases, spreading to the rest of the American continent and also evidenced the development of neurological problems and microcephaly in newborns in people infected with the Zika virus. Due to the magnitude of these outbreaks and the problems that were evident during their occurrence, among other levels, in the level of response capacity, the level of pathologies and the level of dissemination, the national and international community was alarmed. The national and international community, realizing these problems, initiated an evaluation of the response performed, which enabled them to withdraw feedback on the response performed and suggest possible changes at national and international levels to be applied so that the response capacity in future outbreaks is improved or even prevent future outbreaks. The changes suggested by the international and national community go through, among other levels, the institutional level, the scientific level, the pharmaceutical industry level, the public health level and the social level.

Keywords: Outbreak; Ébola; Zika; Lessons; Changes

Agradecimentos

Quero agradecer a todos aqueles que de alguma forma estiveram envolvidos no meu percurso nos últimos 5 anos, com um agradecimento especial à Ana Cardoso e à Filipa Rosa.

Gostava também de agradecer aos meus pais e aos meus avós por me terem dado a oportunidade de poder realizar este sonho. Todo o apoio deles foi essencial para a conclusão desta etapa.

Por fim gostaria de agradecer ao Professor Doutor Bruno Sepodes por toda a ajuda na realização desta monografia.

Abreviaturas

A.- *Aedes*

Anel PAI- Anel Infecção Prevenção e Controlo

BSL-4- Nível de Biossegurança 4

CDC- Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CHIKV- Chikungunya

CLIA- *Clinical Laboratory Improvement Amendments*

CTE- Centro de Tratamento de Ébola

DENV- Vírus da Dengue

DFID- *Department for International Development*

DGS- Direcção Geral de Saúde

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

EBOV- Vírus do Ébola

ECHO- *European Commission's Humanitarian Aid and Civil Protection department*

EFPIA- *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

EPP- Equipamentos de Protecção Pessoal

ESPIN- Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional

EUA- Estados Unidos da América

FDA- *U S Food and Drug Administration*

FIFA- *Fédération Internationale de Football Association*

GBS- Síndrome de Guillain-Barré

GFA- Governo Federal Alemão

GOARN- *Global Outbreak Alert and Response Network*

GP- Glicoproteínas

IFN- Interferão Tipo 1

IFRC- Federação Internacional da Cruz Vermelha e Sociedades do Crescente Vermelho

IgG- Imunoglobulina G

IgM- Imunoglobulina M

IMI2- *Innovative Medicines Initiative 2*

IMS- Sistema de Gestão de Incidentes

INSERM- *French National Institute of Health and Medical Research*

Kb- quilo pares de bases

L- RNA polimerase RNA-dependente

LAMP- *Linux-Apache-MySQL-PHP*

LCR- Líquido cefalorraquidiano

MAC-ELISA- Ensaio de Imunoabsorção Enzimática para Captura de Anticorpo de IgM

MoHS- *National Ebola Response Centre and Ministry of Health and Sanitation*

mAbs- anticorpos monoclonais

mRNA- Micro-RNA

MS- Ministério de Saúde Brasileiro

MSF- Médicos Sem Fronteiras

MVA- Vacina Modificada do vírus Ankara

NCATS- *National Center for Advancing Translational Scienc*

NEG.- Negativo
nm- nanómetros
NP- 3-nucleoproteína
OFDA- *Office of U.S. Foreign Disaster Assistance*
OMS/WHO- Organização Mundial de Saúde
ONG's- Organizações Não Governamentais
ONU- Organização das Nações Unidas
OPAS/PAHO- Organização Pan-Americana da Saúde
PCR- Reacção em Cadeia de Polimerase
POS.- Positivo
PRNT- Teste de Neutralização por Redução de Placas
R&D- *Research and Development*
RA- Região Autónoma
RDC- República Democrática do Congo
RITE- Rápida Isolação e Tratamento de Ébola
RNA- Ácido Ribonucleico
RT-PCR- Reacção em Cadeia de Polimerase via Transcriptase Reversa
sGP- Glicoproteína “small”
UNICEF- Fundo das Nações Unidas para a Infância
USAID- *United States Agency for International Development*
Vp24- Proteína Matriz
VP35- Cofactor da Polimerase
VP40- Proteína Matriz
WO5- Warrant Officer 5
ZIKV- Vírus Zika

Índice

Índice.....	8
Índice de Figuras	10
Índice de Tabelas	10
Introdução.....	11
Métodos.....	11
Ébola	12
1 Caracterização Microbiológica.....	12
2 Surtos decorridos desde a sua descoberta.....	14
3 Características da Infecção e Diagnóstico	15
4 Mortalidade e Morbilidade.....	17
5 Aspectos importantes do último surto decorrido	18
5.1 – Guiné	18
5.2 – Serra Leoa	19
5.3 – Libéria	20
6 Alterações decorrentes do último surto.....	21
6.1 - A Nível das Condições Ambientais relacionadas com Sistemas de Aviso.	21
6.2 - A Nível da Saúde Pública.....	21
6.3 - A Nível Científico.....	23
6.4 – A Nível Institucional.....	24
6.4.1 - Organização Mundial de Saúde.....	24
6.4.2 – Organização das Nações Unidas.....	25
6.4.3 – Organizações Não-governamentais.....	25
6.5 – A Nível Político	25
6.5.1 – Países Afectados.....	25
6.5.2 – Países Externos.....	26
6.5.2.1 – Forma Geral	26
6.5.2.1 – Alemanha	27
6.5.2.1- Portugal.....	27
6.6 – A Nível Financeiro	28
6.7 – A Nível da Indústria Farmacêutica.....	28
6.7.1 - <i>European Commission's Directorate-General for Research & Innovation</i> ...	28
6.6.2 - <i>Innovative Medicines Initiative 2</i>	29

6.6.3 - <i>Bill & Melinda Gates Foundation</i>	29
Zika.....	31
1 Caracterização Microbiológica.....	31
2 Surtos decorridos desde a sua descoberta.....	33
3 Características da Infecção e Diagnóstico.....	34
4 Mortalidade e Morbilidade.....	37
5 Aspectos importantes do último surto decorrido.....	38
6 Alterações decorrentes do último surto.....	40
6.1- A Nível da Saúde Pública.....	40
6.2- A Nível Científico.....	40
6.3- A Nível Institucional.....	41
6.3.1- Organização Mundial de Saúde.....	41
6.3.1.1 - Vigilância.....	41
6.3.1.2 - Resposta.....	42
6.3.1.2.1 - Compromisso das comunidades.....	42
6.3.1.2.2 - Fornecimento de orientação e mitigação do impacto em mulheres grávida, raparigas e famílias com crianças afectadas pelo ZIKV.....	42
6.3.1.2.3 – Reforço dos esforços no controlo da propagação dos mosquitos Aedes e protecção pessoal.....	43
6.3.1.3- Pesquisa.....	43
6.3.2- Federação Internacional da Cruz Vermelha e Sociedades do Crescente Vermelho (IFRC).....	44
6.3.2.1- Informação, Vigilância e Prevenção.....	44
6.3.2.2- Água, Saneamento e Higiene.....	44
6.3.2.3- Saúde Pública e Cuidados de Emergência.....	44
6.3.3- Bio-Manguinhos/Fiocruz.....	45
6.3.4- Universidade de Pittsburgh.....	45
6.3.5- <i>Bill & Melinda Gates Foundation</i>	45
6.3.6- <i>Wellcome Trust</i>	45
6.4- A Nível Financeiro.....	46
6.5- A Nível da Indústria Farmacêutica.....	46
6.6- A Nível Estadual.....	46
6.6.1- Estados Unidos da América.....	46
6.6.2- Portugal.....	47

6.7- A Nível Social.....	47
6.7.1- Organização das Nações Unidas Mulher e Fundo de População das Nações Unidas	47
Conclusão.....	49
Bibliografia.....	50

Índice de Figuras

Figura 1. Curva epidémica em humanos e animais numa interface homem-animal.....	13
Figura 2. Percentagem de doentes de EBOV com desfecho fatal (n=42) ou não fatal (n=35), segundo os sintomas durante o curso da doença.....	16
Figura 3. Árvore Filogenética do ZIKV.....	31
Figura 4. Modo de disseminação do ZIKV.....	32
Figura 5. Teste de neutralização por redução de placas.....	35
Figura 6. Algoritmo para testes de gestantes assintomáticas.....	35
Figura 7. Algoritmo para testes de doentes sintomáticas.....	36
Figura 8. Algoritmo para testes de doentes sintomáticas.....	36
Figura 9. Distribuição de casos suspeitos e confirmados de ZIKV e SGB.....	37
Figura 10. Métodos de protecção contra picadas de mosquitos.....	43

Índice de Tabelas

Tabela 1- Surtos decorridos entre 1976-2017, com descrição do país e da espécie de <i>Ebolavirus</i>	14
--	----

Introdução

Nos últimos anos temos vindo a observar surtos de vírus emergentes, nomeadamente o surto de Ébola em 2014 e o surto de Zika em 2015. Vários são os factores que resultaram no ressurgimento destes vírus, exemplos desses factores são o aumento da população, o que levou à ocupação de territórios nunca antes habitados por populações humanas, alterações climáticas (o aumento de chuvas no Brasil foi apontado como um dos factores principais para o desenvolvimento dos mosquitos *Aedes*, vectores do vírus Zika) e a falta de interesse da indústria farmacêutica, uma vez que de um ponto de vista económico são doenças com pouco interesse.

Quer no surto do vírus Zika que ocorreu em 2015 quer no surto do vírus Ébola que ocorreu em 2014, várias foram as entidades internacionais que se envolveram no combate do surto. Ao analisar a prestação da Organização Mundial de Saúde, dos governos dos países afectados e de outras entidades envolvidas damos-nos conta de que várias respostas não foram as melhores. Um exemplo disso foi a resposta da Organização Mundial de Saúde, no surto do vírus Ébola em 2014, bastante criticada, que não correspondeu às necessidades exigidas de um surto de tal magnitude.

Uma vez que a resposta a estes surtos não foi a melhor e o aparecimento de associações do vírus Zika com patologias severas, facto esse que se observou no surto de 2015 no Brasil, é necessário avaliar a prestação de cada entidade envolvida e a partir daí formular relações sobre o que se pode melhorar para que futuramente o impacto destas doenças seja bastante menor ou mesmo inexistente.

Algumas alterações decorrentes das lições dos surtos do vírus Ébola e do vírus Zika já foram elaboradas e implementadas. De seguida iram ser abordadas algumas dessas alterações.

Métodos

Para a realização desta monografia, foram pesquisados artigos online usando o PubMed, o Google, o site da Organização Mundial de Saúde e o site do Center of Disease Control. Foram pesquisados ainda relatórios e documentos oficiais usando o Google, o site da Direcção Geral de Saúde e da Organização Mundial de Saúde. Os artigos datam desde 2011 a 2017. Não houve qualquer critério específico de exclusão na pesquisa dos artigos.

Ébola

1 Caracterização Microbiológica

O vírus do Ébola (EBOV) faz parte da família *Filoviridae*, pertencendo ao género *Ebolavirus* sendo que dentro deste género existem cinco espécies conhecidas, quatro das quais provocam doenças em humanos: o Vírus do Ébola (EBOV) (*Zaire ebolavirus*); vírus do Sudão (*Sudan ebolavirus*); vírus da floresta Tai (*Tai Forest ebolavirus*, anteriormente conhecido por *Cote d'Ivoire ebolavirus*) e vírus Bundibugyo (*Bundibugyo ebolavirus*). A quinta espécie, o vírus Reston (*Reston ebolavirus*), provoca doenças em primatas não-humanos, mas não em humanos.[1]

O EBOV tem um diâmetro uniforme de 80nm e um comprimento desde 970 a 1200nm. O seu núcleo é constituído por uma molécula linear, não segmentada de (-)ssRNA (Grupo 5). O genoma viral tem aproximadamente 19Kb de comprimento, contendo 7 genes que codificam proteínas estruturais, sendo elas: 3-nucleoproteína (NP); cofactor da polimerase (VP35); proteína matriz (VP40); glicoproteínas (GP); proteína VP30; proteína matriz (VP24) e RNA polimerase RNA-dependente (L). As proteínas VP24 e VP35, são factores importantes de virulência uma vez actuam como antagonistas do interferão tipo 1 (IFN). O genoma viral ainda codifica uma proteína não estrutural, glicoproteína “small” (sGP). Embora a sua função ainda não seja totalmente conhecida, pensa-se que esteja envolvida na diminuição da capacidade de resposta do sistema imunológico. O RNA é helicoidal e complexado com as proteínas NP, VP35, VP30 e L. O EBOV possui uma nucleocápside que se encontra envolvida por glicoproteínas, que têm um papel importante ao nível da patogenicidade.[2][3]

No que diz respeito ao ciclo replicativo, pensa-se que o vírus entre dentro da célula hospedeira através de um mecanismo de macropinocitose, estando envolvidas as proteínas GP em forma de espigão. Um outro mecanismo usado para explicar a entrada do EBOV nas células é a endocitose mediada por clatrina. De seguida a membrana viral une-se com a membrana da vesícula libertando a nucleocápside para o citoplasma. A cadeia original de RNA é transcrita em 7 mRNAs e traduzidos em proteínas virais individuais utilizando a maquinaria da célula hospedeira. Para que haja a montagem da nucleocápside viral é necessário estar presente as proteínas VP24 (o silenciamento desta proteína previne a libertação do vírus), NP e VP35. De seguida a proteína mais expressa é a VP40, que está envolvida no processo de saída do vírus, processo esse que não está totalmente esclarecido.[2][3][4]

O EBOV numa fase inicial encontra-se principalmente em macrófagos, monócitos e células dendríticas. Devido à sua alta capacidade migratória estas células desempenham um papel importante na propagação do EBOV dos locais iniciais de infecção para a região dos nódulos linfáticos, fígado, glândulas adernais e baço.[2]

O reservatório natural do EBOV são os morcegos da fruta pertencentes à família *Pteropodidae* mais concretamente às espécies *Hypsignathus monstrosus*, *Myonycteris torquata* e *Epomops franqueti*. [5]

Os vectores responsáveis pela transmissão do vírus entre morcegos e humanos continuam a ser estudados, sendo que o tipo de transmissão pode variar de espécie para espécie de Ebolavirus. Pensa-se que esses vectores possam ser primatas não humanos e porcos, para além da transmissão directa devido ao consumo de morcegos. [6]

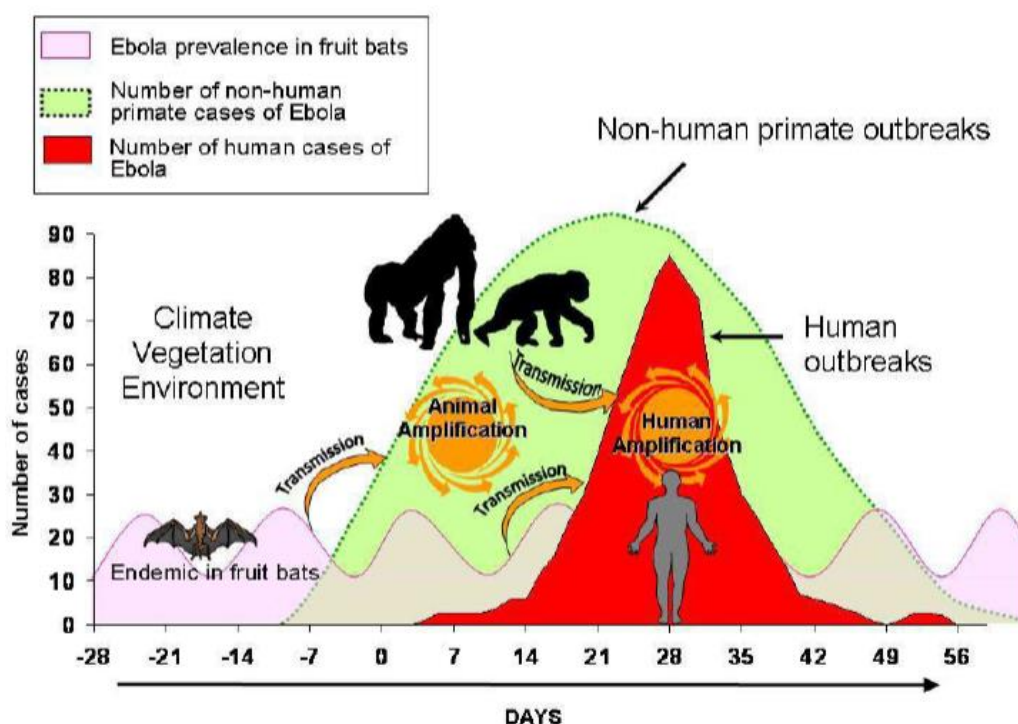


Figura1. Curva epidémica em humanos e animais numa interface homem-animal (Adaptado de: "EBOLA STRATEGY- Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control and evaluation by WHO")

2 Surto decorridos desde a sua descoberta

O primeiro surto ocorreu em 1976, simultaneamente em Nzara (Sudão do Sul) e em Yambuku (República Democrática do Congo (RDC)), onde se encontrava um rio chamado Ébola, que acabou por dar o nome à doença.[7]

Tabela 1- Surto decorridos entre 1976-2017, com descrição do país e da espécie de *Ebolavirus* (Adaptado de: [7][8][9][10])

Ano	País	Espécie de <i>Ebolavirus</i>	Ano	País	Espécie de <i>Ebolavirus</i>
2017	RDC	?	2004	Rússia	<i>Zaire</i>
2015	Itália	<i>Zaire</i>	2004	Sudão	<i>Sudan</i>
2014	RDC	<i>Zaire</i>	2003	Congo	<i>Zaire</i>
2014	Espanha	<i>Zaire</i>	2001-2002	Congo	<i>Zaire</i>
2014	Reino Unido	<i>Zaire</i>	2001-2002	Gabão	<i>Zaire</i>
2014	EUA	<i>Zaire</i>	2000	Uganda	<i>Sudan</i>
2014	Senegal	<i>Zaire</i>	1996	Rússia	<i>Zaire</i>
2014	Mali	<i>Zaire</i>	1996	África do Sul	<i>Zaire</i>
2014	Nigéria	<i>Zaire</i>	1996	Gabão	<i>Zaire</i>
2014-2016	Serra Leone	<i>Zaire</i>	1995	DRC	<i>Zaire</i>
2014-2016	Libéria	<i>Zaire</i>	1994	Côte d'Ivoire	Taï Forest
2014-2016	Guiné	<i>Zaire</i>	1994	Gabão	<i>Zaire</i>
2012	RDC	<i>Bundibugyo</i>	1989-1990	Filipinas	Reston
2012	Uganda	<i>Sudan</i>	1990	EUA	Reston
2011	Uganda	<i>Sudan</i>	1979	Sudão	<i>Sudan</i>
2008	RDC	<i>Zaire</i>	1977	Congo	<i>Zaire</i>
2008	Filipinas	<i>Reston</i>	1976	Inglaterra	<i>Sudan</i>
2007	Uganda	<i>Bundibugyo</i>	1976	Sudão	<i>Sudan</i>
2007	RDC	<i>Zaire</i>	1976	RDC - Zaire	<i>Zaire</i>
2005	Congo	<i>Zaire</i>			

3 Características da Infecção e Diagnóstico

O *filovirus* Ébola possui como vias de entrada: superfícies mucosas e introdução percutânea ou parental. O modo de transmissão ocorre através do contacto com fluidos corporais quer de pessoas quer de animais infectados, sendo que o mais comum em surtos é através do contacto directo com doentes infectados ou cadáveres. O vírus foi detectado no sêmen, secreções genitais e na pele de doentes infectados. Houve também casos de exposição laboratorial através agulhas e sangue.[8]

Normalmente os sintomas aparecem após 8 a 10 dias (intervalo máximo = 2-21 dias) após a exposição do vírus. Em seres humanos a via de infecção pode afectar o curso e o *outcome* da doença (injecções – 3 a 6 dias; exposição por contacto 5 a 9 dias). Um outro factor que pode influenciar é a espécie do vírus com que o hospedeiro é infectado[8][9]

O EBOV possui um amplo tropismo celular, isto é, tem o poder de infectar uma grande variedade de células. Houve descrição de replicação viral em monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, fibroblastos, hepatócitos, células adrenocorticídes e em variados tipos de células epiteliais. O EBOV também se caracteriza pela supressão imunitária e pela resposta inflamatória sistémica (estando envolvidas interleucinas 2, 6, 8, 10, interferões) que levam ao comprometimento dos sistemas vascular, imunitário e de coagulação.[8]

Os doentes contaminados com EBOV demonstram, a nível bioquímico, um aumento significativo do azoto proveniente da ureia sérico, creatinina, alanina transaminase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina.[3]

Os sintomas iniciais normalmente são sintomas inespecíficos do tipo gripal (febre, calafrios, mal-estar). Outros sintomas iniciais podem incluir fraqueza, cefaleia, mialgia e anorexia. Quer a tosse não produtiva com a presença de um “alto na garganta”, quer sintomas gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos, dores abdominais) também são sintomas frequentes. Em casos severos, devido a sintomas gastrointestinais, ocorre uma perda de electrólitos e de fluidos (até 10 litros por dia) e juntamente com o aparecimento de sepsies podem levar à necrose multifocal, à falência de vários órgãos (rim, fígado, sistema respiratório) e a distúrbios na coagulação, podendo ainda aparecer febre hemorrágica. A morte normalmente ocorre após 6 a 16 dias após o aparecimento destes sintomas.[4][9][10]

No que toca ao diagnóstico podemos utilizar RT-PCR em tempo real, serologia, isolamento viral, microscopia electrónica, histopatologia e imuno-histoquímica, sendo que cada um é usado em diferentes casos. No caso de a amostra pertencer a um doente em que os sintomas apareceram a apenas há alguns dias podemos utilizar o teste de ELISA, o IgM ELISA, PCR, e a isolamento viral. Já no caso de a amostra pertencer a um doente que já padece há algum tempo da doença ou em que houve recuperação podemos usar IgM e anticorpos IgM. Por último se a amostra for de um cadáver devemos usar testes histopatológicos, Testes imuno-histoquímicos, PCR, isolamento viral e microscopia electrónica. Contudo o vírus só pode ser detectado após o aparecimento de sintomas.[4]

Devido aos riscos de biossegurança associados ao EBOV, os testes devem ser realizados em laboratórios especializados, com um nível de segurança BSL-4. Devido a este facto as amostras a analisar têm de ser transportadas por longas distâncias a partir de locais remotos, necessitando de uma boa preservação, de um embalamento e um procedimento de transporte bastante rigoroso.[4]

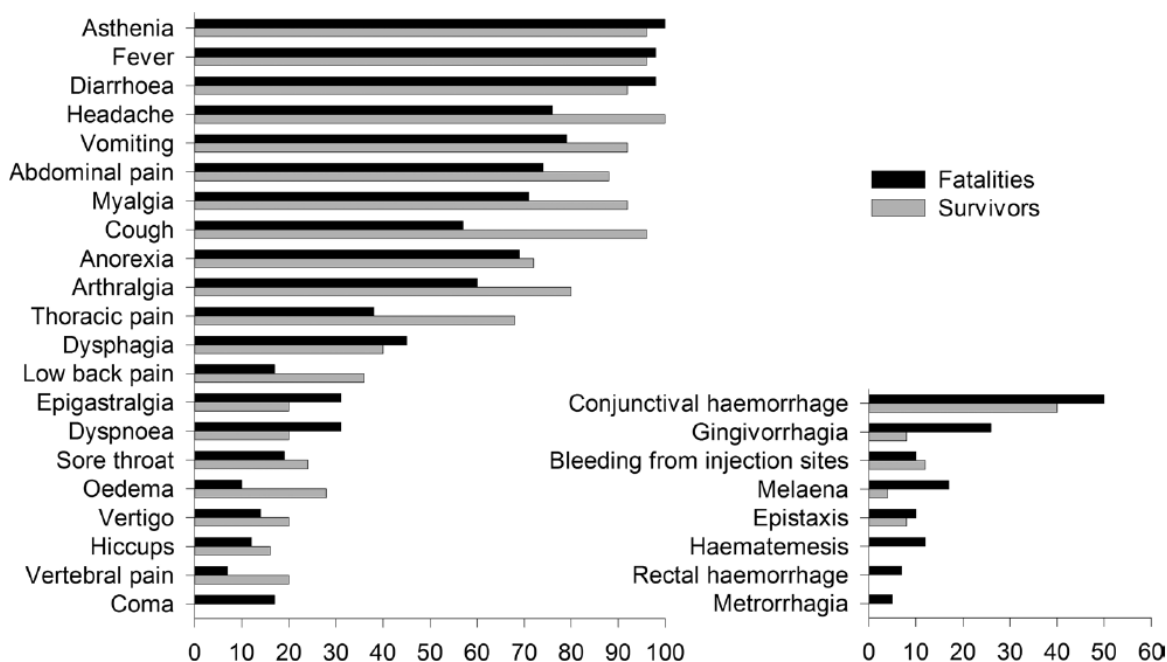


Figura 2. Percentagem de doentes de EBOV com desfecho fatal (n=42) ou não fatal (n=35), segundo os sintomas durante o curso da doença (Adaptado de: “*Clinical, virological, and biological parameters associated with outcomes of Ebola virus infection in Macenta, Guinea*”)

4 Mortalidade e Morbilidade

A taxa de mortalidade é um factor importante para nos apercebermos da gravidade de uma doença, e consequentemente planear a melhor resposta a nível da saúde pública e também para avaliar a eficácia de um dado tratamento, contudo esta tem de ser estimada com precisão. [11]

O EBOV tem uma taxa de mortalidade geral que varia de 70 a 90%, porém já foi registado uma taxa de mortalidade de 44% durante um surto. Uma informação importante de referir é que a taxa de mortalidade pode variar ao longo do surto epidémico. Aproveitando o último grande surto, que ocorreu no ano de 2014, como exemplo, a taxa de mortalidade na Guiné, Libéria e Serra Leoa chegou até 90% e diminuindo em doentes hospitalizados, tendo variado de 40 a 61%. [11][12]

Outros factores importante a ter em conta é a idade dos doentes e a estirpe do vírus. No último surto, por exemplo a variação da taxa de mortalidade, segundo a idade foi a seguinte: nas crianças até 5 anos foi de 75.6%, diminuindo para 47.9% durante a adolescência, voltando depois a aumentar gradualmente até atingir um máximo de 83.9% na população acima de 75 anos. [11]

A capacidade de tratamento, mesmo de situações menos graves, ficou comprometido para além de que os recursos remanescentes foram deslocados na sua maior parte para o tratamento dos sobreviventes de EBOV. Um aspecto importante de se mencionar é o grande número de mortes entre os profissionais de saúde que auxiliaram no combate do EBOV. [13]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) registou dores músculo-esqueléticas (principalmente nas articulações), problemas oculares (fotossensibilidade, visão embaciada), acufeno, perda auditiva e problemas neurológicos desde cefaleias a tremores. Entre os sobreviventes, ainda foram registados altos níveis de ansiedade, hostilidade, comportamento obsessivo compulsivo, paranóia, somatização, depressão, insónias e falta de apetite. O conjunto destes sintomas foi definido como “Síndrome Pós infecção pelo Ébola vírus”. Um outro facto importante de referir é o estado de saúde mental dos profissionais de saúde envolvidos nos surtos que se pode degradar devido à morte de colegas, ameaças à sua própria vida, trabalho excessivo, medo de serem contaminados, ansiedade e a queda do sistema social de suporte. [13][14][15][16]

Devido a um registo ineficiente dos casos de EBOV e a um isolamento dos doentes há um comprometimento dos esforços dos países para controlar futuros surtos. Uma possível consequência destes actos é que mesmo se obtendo resultados negativos para a presença do vírus este pode se encontrar em certos locais do organismo que funcionam como reservatório nomeadamente os testículos, permitindo que ocorra contaminação através da via sexual, até mais de 20 meses após o resultado negativo. [13]

5 Aspectos importantes do último surto decorrido

O último grande surto de EBOV que ocorreu foi durante os anos de 2014 e 2015, na parte oeste do continente africano, principalmente na Guiné, Serra Leoa e Libéria, embora tenham sido descritos casos na Nigéria, Mali, Senegal, Estados Unidos América (EUA), Reino Unido, Espanha, RDC e Itália. Os casos descritos nos EUA e na Europa foram referentes a pessoas que tinham sido contaminadas no continente africano e que posteriormente regressaram ao seu país de origem para tratamento sendo que alguns casos só foram detectados quando o doente chegou ao país de origem. Pensa-se que a epidemia se originou num caso de epizootia de Ébola na Guiné, mais concretamente em Guéckédou no fim de 2013, que levou a uma transmissão pessoa a pessoa, chegando à capital Conakry em Março de 2014.[17][18]

Quando o vírus se começou a propagar em áreas urbanas, rapidamente apareceram novos casos, permitindo assim a sua transmissão através das fronteiras facilitando a sua transmissão descontrolada.[18]

5.1 – Guiné

Entre Março e Abril de 2014, devido a um aumento de casos de Ébola nas áreas florestais da Guiné foram criados vários Centros de Tratamento de Ébola (CTE), centros criados pelo ministério francês, sendo que os principais operadores foram os Médicos Sem Fronteiras (MSF), Cruz Vermelha Francesa, União Africana em colaboração com a Brigada Cubana e a Aliança Internacional de Acção Médica. A Embaixada Americana e o *USAID's Office of U.S. Foreign Disaster Assistance* desenvolveram um papel importante na localização e angariação de fundos para construção de novos CTE.[18]

A OMS e o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) também enviaram ajuda, tendo este último desenvolvido um trabalho importante no treinamento de pessoal a nível da vigilância. Contudo em Junho de 2014 as autoridades decretaram que o surto não tinha sido contido.[17][18]

A resposta ao surto na Guiné consistiu em 5 actividades-pilar, sendo co-lideradas por um nativo e por um especialista. As 5 actividades-pilar foram: vigilância (OMS), cuidados e tratamento (MSF), saneamento (Federação Internacional da Cruz Vermelha), comunicação (Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)) e investigação (Professor congolês). O ex-líder da Secção de Vigilância de Epidemiologia e Doença do Ministério de Saúde e Higiene pública da Guiné liderou o grupo de Coordenação Nacional de Ébola, embora tenha sido a OMS o principal líder de vigilância.[18]

Em Setembro de 2014, são relatadas 8 mortes de trabalhadores envolvidos na resposta ao surto, mortes cometidas por locais, devido a estarem a viver numa atmosfera de medo, acreditarem na inexistência da doença e desconfiança das autoridades. Para evitar que isso voltasse a acontecer foram tomadas várias abordagens pelo responsável do Sistema de Gestão de Incidentes (IMS), que incluíam trabalhar com os anciões de cada aldeia, apelar a cidadãos de Conakry que tinham familiares nas aldeias, enviar antropologistas sociais como

membros das equipas de investigação e ainda usar forças de segurança para manter a paz.[18]

Na Guiné foi utilizada como estratégia nacional, para aumentar a eficiência da vigilância, a contratação de médicos guineenses recém-licenciados, para integrarem equipas de sensibilização que andassem de casa em casa a consciencializar a comunidade da necessidade de relatar doentes suspeitos de Ébola. Essas equipas eram supervisionadas por um líder da prefeitura em causa. Naquelas onde o surto foi mais intenso o CDC e a OMS enviaram ajuda humana para oferecerem ajuda técnica e supervisora.[18]

Numa fase mais tardia e devido ao aparecimento de novas cadeias de contaminação nas prefeituras em que o vírus se encontrava erradicado a *Guinean National Ebola Response* adoptou uma abordagem designada por *cerclage* para conter o surto, abordagem baseada na restrição de movimentos. Para assegurar que a população participava nessa restrição a *Guinean National Ebola Response*, ofereceu serviços médicos essenciais, como também suplementos de comida e material de higiene.[18]

A OMS declarou a Guiné livre de EBOV a 29 de dezembro de 2015, embora em março de 2016 tenha sido notificado um caso. Segundo o CDC a ocorrência de casos esporádicos é expectável.[18]

5.2 – Serra Leoa

O primeiro caso de EBOV na Serra Leoa ocorreu a maio de 2014, sendo que a transmissão foi aumentando a partir dos distritos de Kenema e da parte este de Kailahun chegando a afectar mais tarde todos os 14 distritos de Serra Leoa.[18]

O CDC forneceu assistência técnica ao governo de Serra Leoa e a vários parceiros para implementar actividades de gestão de surtos. Para suportar tais actividades, os funcionários do CDC estavam integrados nas esquipas de resposta locais do *District Ebola Response Centres* e a nível de resposta nacional no *National Ebola Response Centre and Ministry of Health and Sanitation* (MoHS).[18]

O MoHS usou o conceito do CDC do Anel Infecção Prevenção e Controlo (Anel PAI), conceito que permite melhorar a triagem, isolamento, referências de tratamento, higienização das mãos e equipamento de protecção pessoal, gestão de resíduos e ainda práticas de limpeza e descontaminação em instalações de prestação de cuidados de saúde e dos profissionais de saúde expostos a alto risco de exposição e infecção de Ébola. As actividades do Anel PAI são comumente coordenadas pelo Departamento de Desenvolvimento Internacional do Reino Unido, CDC, OMS e por parceiros organizacionais não-governamentais.[18]

O MoHS, a Organização Internacional de Migração e o CDC trabalharam ainda no reforço de triagem nos aeroportos internacionais, nos portos marítimos e ainda nas fronteiras terrestres. O CDC juntamente com a OMS e a MoHS iniciaram um estudo designado por “*Virus Persistence Study*” para avaliar a extensão de contaminação, pelo vírus Ébola em sêmen de sobreviventes.[18]

A OMS declarou o fim da epidemia na Serra Leoa a 7 de novembro de 2015, embora tenham ocorridos dois novos casos no início de janeiro de 2016, casos controlados rapidamente.[18]

5.3 – Libéria

Na Libéria, o surto teve início no fim do mês de julho de 2014, surto esse que originou um outro em Lagos, Nigéria e casos de EBOV nos EUA. O surto na Libéria foi considerado pela OMS um surto de Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, após o embaixador americano tê-lo classificado como um evento funesto e ser declarado estado de emergência, pelo Presidente da Libéria.[18]

O CDC, em 2014, aconselhou o Ministério da Saúde e a *Social Welfare* a estabelecer o IMS focada para substituir a antiga *Liberian Ebola Task Force*. Após a criação de um IMS, foram estabelecidas como prioridades: detecção precoce e isolamento de pessoas com EBOV; transporte seguro de doentes suspeitos de EBOV; apoio ao controlo de infecção para prevenir transmissão dentro do sistema de saúde e enterros seguros. Contudo o objectivo mais importante e imediato foi isolar os doentes suspeitos de EBOV.[18]

A estratégia usada não incluía o tratamento de doentes em unidades de saúde mas suportava os cuidados domiciliários, contudo foram realizados vários esforços para a criação de ETUs e de centros comunitários de cuidados. A quarentena involuntária não foi utilizada uma vez que se tinha provado ineficiente após o incidente violento que ocorreu em meados de agosto de 2014 em Monróvia.[18]

Em Setembro de 2014, devido ao aumento de camas isoladas e esforços para que os enterros fossem rápidos e seguros conseguiu-se que a capacidade nacional de camas excedesse a procura.[18]

Em fins de outubro e início de novembro de 2014 ocorreram numerosos surtos em áreas remotas da Libéria levando à necessidade de equipas flexíveis, móveis e rápidas, que pudessem chegar rapidamente a novos locais, para conduzir avaliações e implementar medidas de controlo levando à criação da estratégia *RITE*. As equipas *RITE* são enviadas, após a recepção da primeira notificação de novos casos de surto.[18]

Os casos de EBOV foram diminuindo substancialmente, possibilitando um foco nas cadeias de transmissão individuais, sendo que a última cadeia, que foi em *Saint Paul River Bridge*, foi investigada e contida no início do ano de 2015. Quando a Libéria estava prestes a ser declarada livre de Ébola, ocorreu um caso inesperado de EBOV, caso esse que resultou de uma contaminação por via sexual.[18]

A Libéria foi declarada livre de EBOV pela primeira vez, pela OMS a 9 de maio de 2015 e em outras duas ocasiões subsequentes, a 3 de Setembro de 2015 e 14 de janeiro de 2016.[18]

6 Alterações decorrentes do último surto

Após o término do surto de EBOV que decorreu na África Ocidental, vários foram os documentos elaborados a analisar a prestação das variadas entidades que prestaram auxílio durante o surto.

Nesses documentos, foram sugeridas várias alterações ao nível das condições ambientais relacionadas com sistemas de aviso, ao nível da saúde pública, ao nível científico, ao nível político, ao nível financeiro e ainda ao nível institucional. É importante referir que as alterações sugeridas podem não se referir concretamente ao EBOV, mas também a outros microorganismos patogénicos que possam provocar surtos epidemiológicos.

6.1 - A Nível das Condições Ambientais relacionadas com Sistemas de Aviso.

Uma das primeiras sugestões foi um aumento de actividades de vigilância animal, uma vez que devido à alteração da demografia humana e a práticas agrícolas a probabilidade da população humana entrar em contacto com microorganismos patogénicos proveniente de animais selvagens aumenta. A actividade de vigilância deve ser realizada por uma equipa transdisciplinar internacional (contudo essa equipa deve conter pessoas e *stakeholders* locais) juntamente com novas estratégias para criação de *buffers* que restrinjam o contacto entre patogénicos e possíveis hospedeiros. [19]

Foi também sugerido que houvesse uma implementação mais efectiva de intervenções; de saúde ecológica incluindo: a higiene ambiental, o melhoramento do acesso a água potável para consumo e higiene, o controlo animal e de vectores, a saúde ocupacional e medidas de segurança; e uma maior promoção da diminuição do impacto entre florestas protegidas e comunidades humanas. Há ainda referência de que os sistemas de vigilância quer de saúde humana quer de saúde de animais domésticos devem ser cruzados com sistemas de monitorização de saúde da vida selvagem.[19]

Por fim ainda foi sugerido uma maior utilização e melhoramento de modelos de previsão. Um modelo de previsão já utilizado, foi o do de Risco de Febre do Vale, onde se conseguiu prever o aparecimento de casos desta doença antes de qualquer caso ser reportado. No caso do EBOV pode-se desenvolver um modelo parecido, uma vez que já existem bases de dados para tal, como por exemplo a *EMPRES-i Global Animal Disease, a Information System* ou o *World Animal Health Information Database* sobre casos em vida animal e programas sobre casos em humanos como por exemplo a *HealthMap*. [19]

6.2 - A Nível da Saúde Pública

Uma das alterações sugeridas foi um melhor suporte médico, melhores sistemas de saúde pública e o melhoramento de respostas a epidemias quer a nível local quer a nível internacional. [19]

Aquando do surto do EBOV a falta de informação fidedigna sobre a transmissão, prevenção e tratamento do EBOV gerou confusão nos primeiros meses do surto, mostrando desta forma que a resposta internacional foi pobremente coordenada e que não existia nenhum centro de coordenação coeso. As frequentes actualizações às *guidelines* do CDC e implementação de quarentena a viajantes alimentou o medo ao invés de demonstrar que a ciência estava a orientar o desenvolvimento das políticas.[19]

Essas políticas juntamente com o desafio da sua implementação durante surtos requerem uma evolução através de especialistas internacionais em Saúde Pública, relações internacionais, leis, direitos humanos e ciências políticas. Podendo assim propor melhores opções para respostas de coordenação e para clarificar o papel e responsabilidades dos grupos intervenientes.[19]

Nos países afectados as autoridades a nível hospitalar e a nível de Saúde Pública debateram-se como implementar mecanismos apropriados de diagnóstico, transporte, eliminação de resíduos e tratamento de doentes com EBOV; com a identificação, monitorização e comunicação com viajantes e possíveis contactos com doentes com EBOV; e ainda com a coordenação de esforços, essencial para que a assistência chegue aos locais mais necessitados demonstrando a necessidade de acesso a Equipamentos de Protecção Pessoal (EPP), de treinos abrangentes e constante supervisão de práticas seguras para a utilização do EPP.[19]

Contudo somente uma resposta melhorada não vai ser suficiente, tem de se melhorar a detecção internacional, a referência, a vigilância e sistemas de resposta e a capacidade de prevenção, sendo que para isso as capacidades clinicas e de saúde pública (como por exemplo investigação de *surtos* e *check-ups* de rotina) têm de ser expandidas. [19]

Um outro aspecto a ser melhorado é a comunicação de riscos. Um dos princípios fundamentais deste tipo de comunicação é que o risco de morte não é aquele que gera mais medo e transtorno, e o risco que causa medo e ansiedade poderá ter esse efeito devido a preocupações sociais ou políticas em vez de rácios de mortalidade e morbilidade. As pessoas envolvidas nesta comunicação podem ter a oportunidade de clarificar informação mal interpretada e promover atitudes e comportamentos mais saudáveis. As figuras públicas têm um importante papel a desenvolver, contudo estas devem estar devidamente informadas sobre o conteúdo que estão a transmitir.[19]

As equipas que estão envolvidas na comunicação de risco devem ser constituídas por antropólogos, sociólogos, psicólogos entre outras ciências sociais para que se possa identificar valores culturais e tradições importantes de incorporar nas estratégias de comunicação. Estas equipas devem também ter na sua constituição membros das comunidades onde se está a realizar a divulgação da informação para que as comunidades acreditem na veracidade da mensagem e que a aceitem resultando assim numa maior aderência das práticas recomendadas como por exemplo funerais seguros e limitação de interacções interpessoais.[19]

Nas áreas mais fustigadas ainda foi sugerido que haja uma melhor compreensão do papel da *media* social na resposta e consciência em surtos. A corrente falta de compreensão dos mecanismos que guiam a participação e compromisso da *media* social dificulta a capacidade de aproveitar plenamente o poder do ciberespaço durante crises na área de saúde. Futuramente as campanhas de saúde pública têm de fazer um melhor uso das ferramentas da comunicação moderna (por exemplo *twitter*, *facebook*, *whatsapp*) para melhorar a prontidão e resposta.[19]

6.3 - A Nível Científico

Ferramentas que nos permitam realizar um diagnóstico rápido e fidedigno, mesmo em estados assintomáticos da doença, têm um papel importante nas estratégias de contenção de surtos. [19]

Uma detecção ainda nos primeiros estados de doença, poderá permitir uma isolamento do indivíduo infectado impedindo que este infecte membros da comunidade e um tratamento mais efectivo. Análises baseadas em biomarcadores que possam ser transportados até aos locais de tratamento ou em laboratórios centrais poderão ser úteis para uma detecção inicial entre as pessoas que tiveram em contactos com pessoas infectadas com EBOV ou para fazer um *screening* em voluntários da comunidade para estabelecer áreas geográficas onde possa existir um reservatório natural que esteja a propagar a infecção.[19]

Actualmente não existe nenhum método aprovado para realizar uma detecção exacta do EBOV durante o período de incubação ou no início da fase sintomática, havendo assim a necessidade de criação de novas técnicas de diagnóstico fáceis de usar, seguras, exactas para assim se poder conter o mais cedo possível as ameaças emergentes à saúde pública global.[19]

Outras das ferramentas a desenvolver são a criação de plataformas de biomarcadores “*multiplex*” que possam ser usadas na triagem como ferramentas de diagnóstico diferencial ou detecção de co-infecções; ensaios moleculares que nos permitam identificar rapidamente o subtipo de *filovirus* presentes na amostra; ferramentas que nos permitam identificar biomarcadores associados a *outcomes* clínicos e à resposta dos doentes, o que nos permitiria uma terapêutica personalizada. [19]

Após o desenvolvimento destes novos tipos de diagnóstico é necessário melhorar a sensibilidade, especificidade e a relação custo-efectividade. Mas a prioridade principal é adquirir a habilidade de desenvolver novas ferramentas durante crises de saúde pública.[19]

Quando um surto acontece o primeiro passo da resposta terapêutica é identificar terapêuticas existentes já aprovadas que possam aumentar a taxa de sobrevivência. Mas a urgência de novas terapêuticas durante um surto, não deve remover a necessidade de proteger os doentes do risco de danos adicionais devido ao uso inadequado de medicamentos.[19]

A falta de valor de mercado para antivírus específicos para infecções que não afectam grandes proporções da população mundial, significa que o incentivo das companhias farmacêuticas é necessário. [19]

A necessidade de desenvolver novas vacinas também se encontra presente, sendo que uma vacina para ter efectividade durante um surto tem de ser eficaz na profilaxia pós-exposição ou deve ser capaz de estimular a produção de protecção ou de anticorpos neutralizantes, dentro de uma janela muito curta, não mais do que alguns dias.[19]

O conhecimento prévio da resposta dos vários tipos de células responsáveis pela resposta imunitária susceptíveis à vacinação e dos aditivos, podem fornecer grande apoio numa emergência onde seja necessário desenvolver uma vacina, uma vez que maximiza a eficácia e eficiência das formulações das vacinas.[19]

6.4 – A Nível Institucional

Várias foram as instituições envolvidas no surto de EBOV, entre as quais se encontrava a OMS, a Organização das Nações Unidas (ONU), Organizações não-governamentais (ONG's) entre outras. Após o término do surto vários foram os relatórios elaborados sobre a prestação de cada instituição.

6.4.1 - Organização Mundial de Saúde

Algumas das críticas elaboradas a esta instituição recaem sobre o campo de recursos humanos, o campo financeiro e ainda no campo político. [20]

A nível de recursos humanos foi criticada uma vez que não detinha os recursos humanos com a qualificação necessária para a situação e em consequência desse factor não conseguiu demonstrar uma boa capacidade de resposta. Para colmatar esta situação foi sugerido que a OMS melhorasse a sua capacidade de governar e de liderar; que se adaptasse para que consiga fornecer uma resposta de emergência; desenvolver um centro dedicado à resposta a surtos com forte capacidade técnica, um orçamento protegido e linhas claras de responsabilidade; desenvolver mecanismos para melhorar a cooperação com participantes não-governamentais e por fim a criação de uma Comissão de Responsabilidade Independente da ONU para realizar avaliações do sistema de respostas mundiais a grandes surtos.[20][21]

No que toca a nível financeiro, a OMS não recebeu financiamento suficiente para poder responder a uma epidemia desta dimensão, havendo a necessidade de um financiamento apropriado para estas situações ou a criação de um fundo de contingência para emergências. Propõe-se também que os governos, em troca de reformas bem-sucedidas, devem financiar a maior parte do orçamento com fundos desvinculados.[20][21]

A nível político, houve uma supressão da OMS, comprometendo a habilidade desta de alertar a comunidade global. As sugestões elaboradas para ultrapassar este problema passam por os representantes da OMS a nível de cada país tenham alguma independência e total apoio; pela criação de um Comité de Emergência Permanente politicamente protegido, que fará declarações. [20]

6.4.2 – Organização das Nações Unidas

Nos relatórios emitidos sobre a prestação das organizações envolvida houve referência a possíveis melhorias a realizar na ONU. As melhorias propostas passam por: aproximação faseada acompanhada com um mandato flexível; criação de um Comité de Saúde Global com um Concelho de Segurança da ONU; criação de um Concelho de alto nível em crises globais de saúde pública; estabelecimento de uma linha directa de comando entre a OMS e ONU na eventualidade de um surto que seja considerado uma emergência humanitária; utilização do Escritório das Nações Unidas para a Coordenação de Assuntos Humanitários em surtos que se tornem em crises humanitárias; estabelecimento de uma Comissão de Prestação de Contas independente; liderança do Secretário-Geral, juntamente com a OMS, para criação de Sistemas de Saúde em países fragilizados; processo de escalonamento facilitando o controlo do Secretário-Geral em emergências na área da saúde sempre que necessário; criação de delegações regionais para melhorar a coordenação entre fronteiras, tendo em consideração a especificidade nacional e o contexto local e ainda pela consideração de um representante especial do Secretário-Geral ou de um Enviado Especial para crises de saúde pública.[21][22]

6.4.3 – Organizações Não-governamentais

As ONG's envolvidas no surto de EBOV de 2014 não reconheceram que o contexto e a política eram importantes para os aspectos aparentemente técnicos da resposta, recomendando-se que num futuro surto estas compreendam melhor o contexto político e cultural para implementar em aspectos técnicos da resposta. Um outro factor que foi criticado foi o facto de as ONG's não estarem coordenadas quer entre elas quer com os governos afectados, sendo que em surtos futuros as ONG's devam dar suporte às estruturas governamentais em vez de criarem as suas próprias estruturas. No último surto de EBOV também se notou que as ONG's que já se situavam nos locais tiveram grande dificuldade em mudar o seu modo de operar para uma situação de emergência, aconselha-se futuramente que assegurem a capacidade de rapidamente prestar os serviços que se propõem e que examinem a capacidade, o medo, o risco e o dever dentro das suas organizações.[20]

6.5 – A Nível Político

Quanto ao nível político foram sugeridas alterações quer nos governos afectados quer nos governos que auxiliaram os países afectados.

6.5.1 – Países Afectados

Um dos aspectos negativos apontados aos países afectados foi que estes não suportaram ou permitiram alertas e notificações de detecção antecipadas. Para evitar que isto aconteça futuramente a OMS precisa de incentivar os países a reportar riscos de saúde pública, financiando os mecanismos necessários para tal e publicando uma lista de países que atrasem essa divulgação. A OMS ainda deve incrementar a responsabilidade que os países têm em identificar/parar as ameaças; melhorar a assistência aos países com dificuldades nesta área e garantir que os países membros adiram às Regulações Internacionais de Saúde. [20]

Os governos que estão a enfrentar um surto necessitam de uma forte liderança política com uma clara responsabilidade perante o seu povo, devendo colocar o desenvolvimento em segundo plano e colocar em primeiro a missão de salvar vidas e de prevenção da propagação da doença. [20]

Porém, na realidade, há governos que não têm recursos humanos, financeiros e materiais para fornecer uma resposta adequada a um surto epidémico, devendo então, exigir à comunidade internacional o que necessitam, devendo esta mobilizar o suporte necessário. Para a agilização deste processo sugere-se que seja criada uma lista prévia de suprimentos necessários para parar uma epidemia e posteriormente criar um *stock* de alguns itens seleccionados que possam ser imediatamente fornecidos quando requisitados. Os governos ao receberem os recursos devem fazer um uso racional destes. Recomenda-se também que todos os países devem-se comprometer em criar e gerir um grupo de voluntários para futuros surtos e identificar recursos militares treinados que possam ser úteis numa situação de epidemia.[20]

Um outro factor que resultou na fraca resposta por parte do governo foi a existência de sistemas de saúde frágeis. Para que, em futuras epidemias, a prestação dos governos seja melhor é necessário que os recursos se foquem em fortalecer os Sistemas de Saúde em países de baixo ou médio rendimento, para que possam proporcionar uma boa resposta quer numa situação normal quer numa situação epidemiológica. Contudo faz-se a ressalva de que a construção das capacidades técnicas de saúde não deve ocultar outros objectivos de capacidade, como a política e o poder.[20]

A comunidade internacional tem como dever: garantir que os governos invistam em capacidades de resposta e detecção; ajudar na adequação dos planos de contingência à realidade de cada país e mobilizar suporte externo para complementar os esforços que se realizarem em países pobres. [20]

Para garantir que haja uma melhoria comprovada os governos afectados devem colaborar com os parceiros internacionais dispostos a ajudar e ainda concordar com uma avaliação externa, regular e independente sobre suas capacidades principais.[20]

6.5.2 – Países Externos

6.5.2.1 – Forma Geral

Certos países que não foram afectados pelo último surto foram criticados por terem estabelecido proibições comerciais e restrições nas viagens que tiveram como consequência a restrição de movimentos da ajuda humanitárias, tanto a nível de recursos humanos tanto a nível de provisões. Em futuras epidemias sugere-se que haja um incentivo para que as restrições sejam justificadas com base em factos científicos e ainda garantir a capacidade de evacuação das equipas médicas quando necessárias.[20]

O envio de forças militares internacionais é um outro ponto que deve ser abordado futuramente para perceber e definir melhor o papel do sector da segurança nas emergências

referente ao sector de saúde. Uma outra conclusão importante retirada do último surto de EBOV é que o suporte militar deve estar sobre controlo civil.[20]

6.5.2.1 – Alemanha

O Governo Federal Alemão (GFA) respondeu ao surto de EBOV de várias formas. Uma dessas formas foi o suporte ao nível da pesquisa científica, sendo exemplos dessa medida: o desenvolvimento de um estudo sobre a distribuição do EBOV na fauna regional; desenvolvimento de plataformas de diagnóstico; a realização de um ensaio clínico fase 1 com a vacina para a Ébola, rVSV-Zebov, e ainda a concretização de um estudo sobre o uso do plasma hiperimunizado.[23]

O GFA ainda fundou o *German Center for Infection Research*, para realizar uma rede de trabalho, “EBOKON”, tendo como objectivo o estudo do vírus Ébola e colmatar as faltas de conhecimentos sobre este em certas áreas. A rede “EBOKON” envolve um total de 10 dez projectos sendo eles: desenvolvimento de vectores de vacinas MVA para prevenir infecções pelo EBOV; desenvolver e validar estratégias de vacinação pan-Ébola; analisar e inibir a entrada do vírus Ébola nas células dos hospedeiros; desenvolvimento de vírus recombinantes fluorescentes (estirpe de Guiné) para permitir testes rápidos de mutações emergentes no genoma do vírus e suas implicações patogénicas; usar modelos quiméricos de ratinhos para investigar a imunidade e a patogenicidade do EBOV; sistemas de vacinação: preditores hereditários da imunidade adaptativa induzida pelo EBOV; condução de um ensaio de fase 1 sobre a vacinação contra o EBOV; investigação da cadeia de transmissão do filovírus num país industrializado do oeste africano; minimização do risco de futuras propagações do EBOV e vigilância do EBOV com transmissão de dados móveis em tempo real.[23]

6.5.2.1- Portugal

A nível da saúde, Portugal desenvolveu uma plataforma designada “Plataforma de Resposta à doença por vírus Ébola” que integra diferentes entidades nacionais, entre elas a Direcção Geral de Saúde (DGS). Esta plataforma foi reforçada, a nível político pela criação da “Comissão Interministerial de Coordenação da Resposta ao Ébola”. [24]

A DGS desenvolveu vários documentos de orientação e ainda um plano de contingência intitulado “Plano de Contingência Nacional do Sector da Saúde para a Doença por Vírus Ébola” que tem entre outros objectivos: o estabelecimento da estrutura de Coordenação da preparação e resposta, em parceria com entidades chave para execução deste Plano; a elaboração e divulgação de orientações, algoritmos e protocolos de actuação flexíveis para respostas adequadas e prontas; aumentar a robustez de mecanismos para avaliação do risco, nomeadamente afinando as ferramentas para captação de informação através da vertente de *Epidemic Intelligence* e com recurso a redes dedicadas de articulação interinstitucional nacional e internacional; a promoção de procedimentos que facilitem a detecção de um Caso suspeito; o reforço dos mecanismos já estabelecidos no âmbito da Sanidade Internacional, de acordo com as orientações do Regulamento Sanitário Internacional e o desenvolvimento e implementação do Plano de Formação e Treino, incluindo a realização de simulacros.[25]

6.6 – A Nível Financeiro

Até Março de 2015, devido ao surto de EBOV, foram registados gastos directos de 6 bilhões de dólares e uma perda económica no valor de pelo menos 15 bilhões de dólares. Estima-se ainda que os planos de recuperação para os países afectados rondem um custo de 4-5 bilhões de dólares, concluindo-se que o financiamento inadequado da preparação para a epidemia foi, e continuará a ser, imprudente.[26]

Relativamente aos doadores a maior crítica realizada foi o facto de alocarem os fundos de uma forma inflexível e segundo as suas próprias prioridades, para além da inflexibilidade, alguns doadores atrasaram seriamente o desembolso do financiamento. Alguns doadores no entanto demonstraram alguma flexibilidade nomeadamente o *Department for International Development* (DFID), *European Commission's Humanitarian Aid and Civil Protection department* (ECHO) e o *Office of U.S. Foreign Disaster Assistance* (OFDA) / *United States Agency for International Development* (USAID). Recomenda-se que em eventos futuros os doadores incorporem alguma flexibilidade, rapidez e clareza nos mecanismos de financiamento e nos contractos efectuados. Espera-se também que os doadores facultem os recursos necessários para a criação de um sistema de resposta de emergência efectivo. [20]

O Banco Mundial, a meados de abril já tinha financiado entre 1 a 6 biliões de dólares, não só na resposta directa à epidemia de EBOV mas também em melhoramento de sistemas de saúde, redes de segurança social e agricultura. O envolvimento no financiamento de acções para uma melhor resposta a emergências epidemiológicas deve continuar e deve ser ampliado a outros campos, um exemplo disso é o financiamento para o desenvolvimento das capacidades inerentes às Regulações Internacionais de Saúde.[20][26]

6.7 – A Nível da Indústria Farmacêutica

Ao nível farmacêutico, há poucas promessas financeiras para investir em vacinas ou medicamentos para potenciais ameaças em países de terceiro mundo até serem uma ameaça para os países que têm consumidores que possam pagar. Contudo devido ao último surto houve uma grande injeção de capital por várias entidades.

6.7.1 - *European Commission's Directorate-General for Research & Innovation*

Uma dessas entidades foi a *European Commission's Directorate-General for Research & Innovation* que rapidamente mobilizou 24.2 milhões de euros. Desses 24.2 milhões de euros: 15,153,216€ foram doados à *GlaxoSmithKline Biologicals, BE* para o desenvolvimento de uma vacina, EbolaVac; 2,575,810€ ao *Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale*, para o estudo da segurança e eficácia do Favipiravir no tratamento do EBOV, um antivírus já licenciado para o tratamento do vírus influenza; 2,892,171€ ao *Prins Leopold Instituut voor Tropische Geneeskunde*, para ao estudo da segurança, eficácia e aspectos práticos sobre o uso do sangue total e plasma dos sobreviventes; 1,759,326€ ao *Bernhard-Nocht-Institut fuer Tropenmedizin* para pesquisar sobre as interacções entre o vírus Ébola e o hospedeiro e 1,992,770€ ao *Institut de recherche pour le développement*,

para o estudo da segurança e eficácia do uso de anticorpos contra o EBOV produzidos em cavalos, como uma tratamento de imunidade passiva em doentes com EBOV.[23]

6.6.2 - Innovative Medicines Initiative 2

Uma outra entidade, a *Innovative Medicines Initiative 2* (parceria entre a União Europeia e a Indústria Farmacêutica Europeia) vai realizar investimentos em várias áreas nomeadamente no desenvolvimento de vacinas, na capacidade de fabrico de vacinas, implementação e validação dos regimes de vacinação e rápidos testes de diagnóstico.[23]

Quanto ao desenvolvimento de vacinas vai realizar um investimento de 3.9 milhões de euros no projecto “VSV-EBOVAC”, coordenado por *Sclavo Vscines Association*; 58.3 milhões de euros no projecto “EBOVAC1”, coordenado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, este projecto também vai receber 32.7 milhões de euros por parte da *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA); 22.8 milhões de euros no projecto “EBOVAC2”, coordenado pelo *INSERM Transfert*, projecto esse que também irá receber 15.1 milhões de euros por parte da EFPIA.[23]

Relativamente à capacidade de fabrico de vacinas o projecto “EBOMAN” vai receber um investimento de 1.0 milhões de euros por parte do IMI2 e de 47.6 milhões de euros por parte do EFPIA, coordenado pelo *Vibalogics GmbH*. Esse projecto tem como objectivo acelerar o desenvolvimento e a produção dos novos prime-boost *Ad26.ZEBOV* e *MVA-BN®-Filo*.[23]

No que toca à capacidade de fabrico de vacinas o IMI2 irá realizar um investimento de 20.3 milhões de euros no projecto “EBODAC”, coordenado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, que consiste em desenvolver uma estratégia de comunicação e ferramentas para promover a aceitação e o uptake de novas vacinas para a Ébola. A EFPIA irá também fornecer um montante de 5.4 milhões de euros para o desenvolvimento deste projecto.[23]

No campo de testes de diagnóstico a IMI2 realizou um investimento de 1.0 milhões de euros no projecto “MOFINA”, projecto esse que tentará desenvolver testes que dêem um resultado em menos de 45 minutos em doentes que tenham contraído EBOV ou uma outra doença relacionada. O coordenador deste projecto ainda está por confirmar. Um outro projecto que o IMI2 irá financiar com uma quantia de 2.3 milhões de euros é o “FILODIAG”, coordenado pela *GNA Biosolutions GmbH*. Este projecto consiste em desenvolver um teste ultra rápido que irá fornecer um diagnóstico preciso em menos de 15 minutos. Nesta área o IMI 2 ainda financiou com o valor de 4.3 milhões de euros o projecto “EbolaMoDR”, coordenado pelo *Folkhälsomyndig heten*.[23]

6.6.3 - Bill & Melinda Gates Foundation

Devido há grande urgência que houve devido ao último surto de EBOV a *Bill & Melinda Gates Foundation* realizou esforços no desenvolvimento de terapias, diagnóstico, prevenção em doentes com EBOV e em indivíduos em alto risco de contágio. Uma outra área onde esteve envolvida foi na elaboração de plataformas adaptativas de testes clínicos.[23]

Relativamente às terapêuticas de tratamento que já têm um estudo de base suficiente desenvolvido, esta fundação, doou 5.8 milhões de dólares para o estudo pré-clínico do uso do Plasma Covalente, investigação organizada pela *ClinicalRM, Inc*, e ainda um montante de 0.3 milhões de dólares para a produção de Ig a partir do plasma convalescente, projecto “*Ebola Immune Globulin*”. Houve outras terapêuticas que também receberam suporte monetário através desta associação, nomeadamente o *ZMapp™*. O *ZMapp™* é um trabalho desenvolvido pela *Mapp Biopharmaceutical*, que recebeu 0.7 milhões de dólares para o desenvolvimento do estudo pré-clínico e ainda receberá até 7.8 milhões de dólares para o desenvolvimento da produção em escala. [23]

Quanto à área de diagnóstico, houve vários investimentos realizados nomeadamente um investimento de 0.7 milhões de dólares para o desenvolvimento do *Fionet™ Cloud Based ICT*, desenvolvido pela *Fio Corp.*; um investimento de 0.3 milhões de dólares para o desenvolvimento da *Nanotrap®*, desenvolvida pela *Ceres Nanosciences*; um investimento de 0.587 milhões de dólares para o desenvolvimento do *Corgenix Diagnostics*, desenvolvido pela *Corgenix*. Houve ainda um investimento conjunto, com a *Paul G. Allen Family Foundation*, de 3.4 milhões de dólares para o desenvolvimento do *Xpert® Ebola Test (NAT)*, desenvolvido pela *Cepheid*. [23]

No que toca ao desenvolvimento de vacinas houve um investimento de 2.95 milhões de dólares no projecto “*Ebola Vaccine Development*”, organizado pela *GlaxoSmithKline Biologicals* e ainda um investimento de 2.0 milhões de dólares no projecto “*WO5 Discovery and downselection of better Ebola mAbs*”, organizado pela *Atreca*. [23]

Todas as opções de tratamento têm um eficácia desconhecida e algumas delas ainda apresentam perfis de segurança mal definidos, portanto são necessários dados para suportar o seu uso mais amplo. Esses dados podem ser obtidos através de testes clínicos, devido a esse facto há uma consideração por parte da fundação em apoiar um projecto de desenvolvimento de uma plataforma adaptativa de testes clínicos para que se consiga determinar a eficácia de um dado tratamento permitindo eliminar rapidamente as opções ineficazes ou inseguras. [23]

O projecto “*Multi-Arm Clinical Trial Adaptive Platform*” é o projecto que a fundação escolheu para o desenvolvimento de uma plataforma adaptativa de testes clínicos financiando este com uma quantia de 5.95 milhões de dólares. Alguns pontos chave que devem ser incluídos no desenvolvimento de tal projecto são: o ensaio deve começar com uma randomização fixa com uma alocação igual aos regimes de tratamento iniciais, estratificados de acordo com a gravidade da doença; o estágio fixo de randomização dura até se conseguir observar *endpoints*, passando o ensaio a uma randomização adaptativa; uma probabilidade para cada um dos regimes de tratamento é criada e essa randomização é usada para randomizar todos os doentes durante o primeiro regime de tratamento e por fim após o primeiro regime de tratamento, todos os dados sobre o ensaio são actualizados e uma nova probabilidade de randomização é criada para o seguinte regime. [23]

Zika

1 Caracterização Microbiológica

O vírus Zika (ZIKV) é um dos vírus que constitui o ramo dos vírus *Spondweni*, fazendo parte da família *Flaviviridae* e do género *Flavivirus*. É um vírus com uma nucleocápside icosaédrica com cerca de 50-60nm, um genoma constituído por ((+)ssRNA) fazendo assim parte do grupo IV que tem 10794kb de comprimento flanqueado por 2 regiões não-codificantes e serve quer de genoma quer de RNA mensageiro. Na sua constituição existem três proteínas estruturais: a cápside – com 25-30nm de diâmetro; a prémembrana/membrana - bicamada lipídica derivada da membrana-hospedeira que envolve a cápside e o invólucro – constituída pelas proteínas E (envolvida em vários aspectos do ciclo viral, mediando ligações e fusão da membrana) e M. Possui ainda sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). A proteína NS5 tem um uma porção C-terminal com actividade RNA polimerase RNA-dependente e a sua Terminação-N encontra-se envolvida no *capping* do RNA. Pensa-se que a região não-codificante 3'NCR encontra-se envolvida no reconhecimento através de factores virais ou celulares, translação, estabilização genómica, ciclização ou encapsulamento do RNA.[27][28][29]

Quanto ao seu ciclo replicativo pensa-se que o vírus entre na célula hospedeira através de um processo designado por endocitose mediada por clatrina, havendo remoção do invólucro do vírus, de seguida quebra-se a nucleocápside libertando-se o genoma no interior da célula. O genoma é então traduzido, usando a maquinaria da célula hospedeira, numa única poliproteína que é clivada em PreM, C e nas proteínas não estruturais (NS1 a NS5). O genoma devido à interacção com a proteína C agrega-se na nucleocápside. A nucleocápside adquire o seu invólucro na fusão com a membrana da célula hospedeira aquando da sua libertação.[29]

Através de estudos genéticos baseados na sequência nucleotídica do gene NS5 conseguiu-se chegar à conclusão de que existem três linhagens de ZIKV: a Africana Este, a Africana Oeste e a Asiática.[27][28]

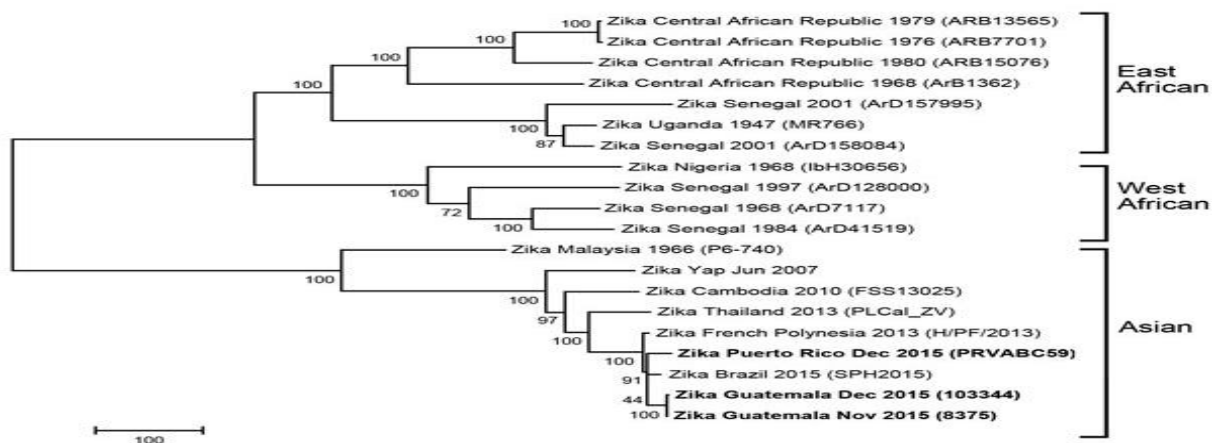


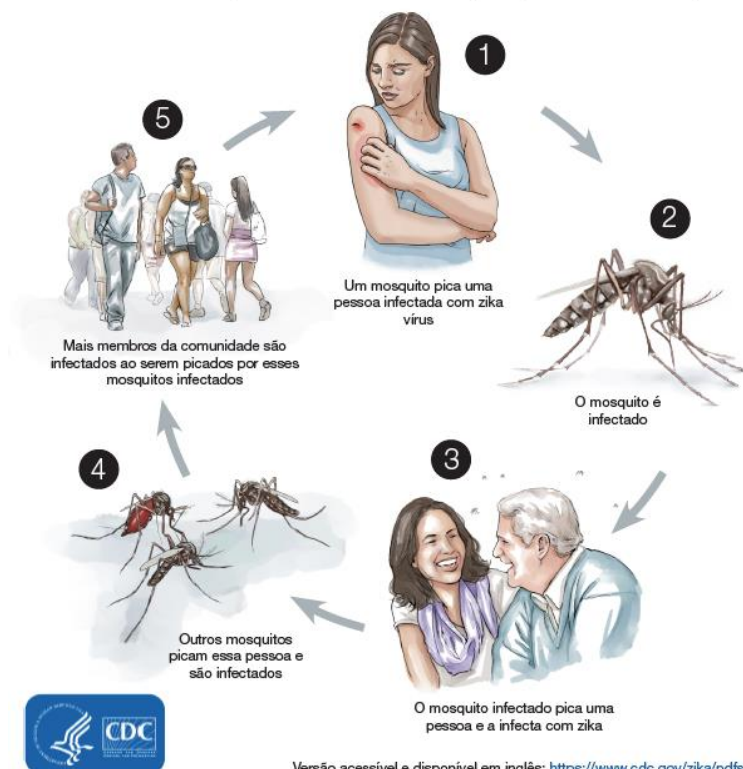
Figura 3. Árvore Filogenética do ZIKV (Adaptado de: "Phylogeny of Zika virus in western Hemisphere")

O ZIKV pode ser transmitido de várias formas. Uma das formas é através de vectores como é exemplo o mosquito *Aedes*, dentro desse género está descrito que o *A. aegypti* é o vector predominante (contaminando posteriormente humanos e macacos). Está ainda descrito que o *A. albopictus* pode funcionar como vector no entanto não há dados sobre a eficiência deste vector em particular, contudo o vírus ainda foi isolado nas espécies *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. furcifer*, *A. taylori*, *A. vittatus*. Outras formas de transmissão que foram notificadas foram: transmissão através de contacto sexual, de mordeduras de animais, exposição laboratorial, transmissão congénita e transmissão perinatal. É de se notar que ainda não foram reportados casos de transmissão do vírus através da amamentação [27][28][30][31][32][33]

PROTEJA SUA FAMÍLIA E A COMUNIDADE

COMO O ZIKA SE DISSEMINA

A maioria das pessoas contrai zika por picada de mosquito



Outras maneiras de contrair zika



Versão acessível e disponível em inglês: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika-transmission-infographic.pdf>

264550-A

Figura 4. Modo de transmissão do ZIKV (Adaptado de: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika-transmission-infographic.pdf>)

2 Surtos decorridos desde a sua descoberta

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 na “floresta Zika”, no Uganda, numa amostra recolhida de um macaco Rhesus sentinela (Rhesus 766). No ano seguinte, na mesma floresta, foi isolado num mosquito *A. africanus*, enquanto se fazia uma pesquisa sobre a febre-amarela. Anos mais tardes o vírus ZIKV foi detectado em certas espécies asiáticas de macacos, demonstrando a grande capacidade de adaptação do vírus, factor importante que pode explicar o porque de o vírus ser capaz de provocar grandes surtos. Em 1954 foi isolado pela primeira vez em uma amostra humana.[27][28][34]

Entre os anos de 1969-1983 encontram-se evidências da presença do ZIKV na Ásia equatorial (Índia, Indonésia, Malásia e Paquistão). O primeiro grande surto de ZIKV, com 185 casos confirmados, ocorreu em 2007, no estado Yap das Ilhas do Pacífico, sendo que antes dessa data apenas tinham ocorrido 20 casos esporádicos no continente africano e asiático. Entre os anos de 2013-2014 ocorreram surtos de ZIKV na Polinésia Francesa (32000 casos estimados), na Ilha da Páscoa, nas Ilhas Cook e na Nova Caledónia.[27][28]

Em 2014 os EUA reportam a presença de ZIKV, pensando que se tenha propagado a partir do surto que ocorreu nas Ilhas do Pacífico. A 29 de abril de 2015, o ZIKV, é detectado pela primeira vez numa amostra na América do Sul, mais concretamente no Brasil onde houve um reporte de 497,593 a 1,482,701 de casos suspeitos e confirmaram-se 3174 casos de microcefalia dos quais houve 38 mortes. Entre o final do ano de 2015 e o início do ano de 2016 confirmam-se casos de ZIKV em Barbados, Bolívia, Cabo Verde (7081 casos até 17 de janeiro de 2016), Chile, Colômbia (20,297 casos até 23 janeiro de 2016), Camboja, Curaçao, El Salvador, Equador, Estado Independente de Samoa, Guatemala, Guadalupe, Guiana, Guiana Francesa, Haiti, Honduras, Indonésia, Jamaica, Martinica, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Porto Rico, República Dominicana, República do Suriname, São Martinho e Venezuela. Devido ao surto que ocorreu no Brasil em 2015 foram ainda reportados casos de ZIKV na Alemanha, Austrália, Áustria, China, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Holanda, Irlanda, Itália, Portugal, Reino Unido, Suíça e Suécia, cassos importados associados a viajantes. A 1 de fevereiro de 2016 a OMS declara o ZIKV como uma Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional. [27][28][29][35]

Até 16 de junho de 2016, 60 países reportaram uma transmissão contínua através de mosquitos sendo que desses 60 países, 14 países já tinham reportado uma transmissão entre os anos de 2007 e 2014 e 46 países experimentaram um primeiro surto de ZIKV desde 2015.[28]

3 Características da Infecção e Diagnóstico

O meio mais comum de ser infectado pelo ZIKV é quando existe uma picada por parte de um mosquito infectado, mostrando assim o papel importante que a pele tem no início da infecção. Descobriu-se recentemente que a entrada do ZIKV nas células da pele no homem é facilitada pelos factores de adesão AXL, Tyro3 e DC-SIGN.[34]

O ZIKV pode se apresentar como uma doença assintomática (80% dos casos) ou sintomática (20% dos casos). Se se apresentar como uma situação sintomática os sintomas aparecem após um período de incubação de 3 a 12 dias. Os casos agudos sintomáticos podem apresentar sintomas de febre baixa (37.4°C – 38°C), conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia, artralgia (principalmente nas mãos e pés), astenia, exantema maculopapular, dor retro-orbital, anorexia, vômitos, diarreia, dor abdominal ou vertigens. Estes sintomas são auto limitativos e podem durar entre 4 a 7 dias. A presença de edema nas extremidades e a presença de um inchaço notório nos tornozelos podem ser considerados sintomas específicos do ZIKV em comparação com o Dengue e com o Chikungunya. Existem também casos de pessoas que desenvolvem leucopenia e trombocitopenia.[27][33][35]

Nos surtos mais recentes verificou-se que o ZIKV pode originar complicações mais graves como por exemplo o Síndrome de Guillain-Barré (GBS), meningite, encefalite meningocócica, mielite. Quando o vírus ZIKV se encontra presente em mulheres grávidas este pode levar a abortos ou ao desenvolvimento de microcefalia, calcificação cerebral, atrofia macular neuroretiniana e perda do reflexo foveal em recém-nascidos. O mecanismo patogénico pelo qual o ZIKV causa estas anormalidades ainda é desconhecido.[27][33][34][35]

O ZIKV pode ser detectado no líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, saliva, sêmen, soro e urina, sendo que os resultados, após o sétimo dia de doença os resultados apresentam uma maior precisão. Durante a fase aguda pode se detectar a presença do RNA viral, no soro e no líquido cefalorraquidiano através do teste Trioplex rRT-PCR, que permite detectar Dengue, Chikungunya e Zika. Este teste também pode ser usado para a detecção de ZIKV na urina e no líquido amniótico. Para além deste teste ainda existem os testes de RT-PCR em tempo real qualitativo de RNA do ZIKV da *Focus Diagnostics* e o teste RT-PCR do ZIKV *Altona RealStar®*, ambos específicos para o ZIKV. Quanto ao teste *Focus Diagnostics* este somente consegue detectar a presença de ZIKV no soro e a sua realização encontra-se limitada aos laboratórios da *Quest Diagnostics*. Quanto ao teste *Altona RealStar®*, este pode usar como amostra quer soro quer urina e a sua realização encontra-se limitada a laboratórios *CLIA* certificados para realizar testes de alta complexidade.[36]

Um outro tipo de ensaios que podem ser utilizados são os ensaios de imunofluorescência ou MAC-ELISA que detectam a presença de anticorpos IgG ou IgM específicos contra o ZIKV. Estes testes utilizam como amostra o soro ou o líquido cefalorraquidiano. Os resultados com suspeita de serem positivos, duvidosos ou repetidamente inconclusivos requerem a

realização de um teste confirmatório. Como teste confirmatório deve-se utilizar o teste de neutralização por redução de placas (PRNT).[36]

• **Anticorpos antizika presentes em uma amostra neutralizam o vírus**

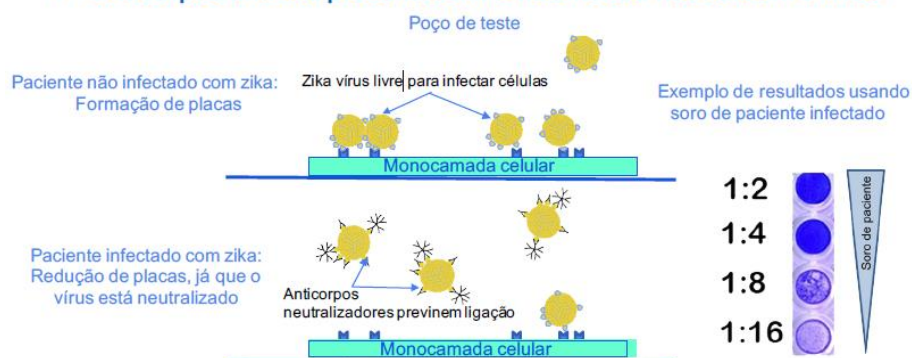


Figura 5. Teste de neutralização por redução de placas (Adaptado de: “Ferramentas de diagnóstico de Zika, algoritmos de teste e orientação de interpretação”)

Algoritmo para teste de gestantes assintomáticas:

Mulheres que residem em uma região com transmissão ativa do zika vírus ou 2 a 12 semanas após viagem para uma região com transmissão ativa do zika vírus ou contato sexual com uma pessoa com confirmação de infecção pelo zika vírus.

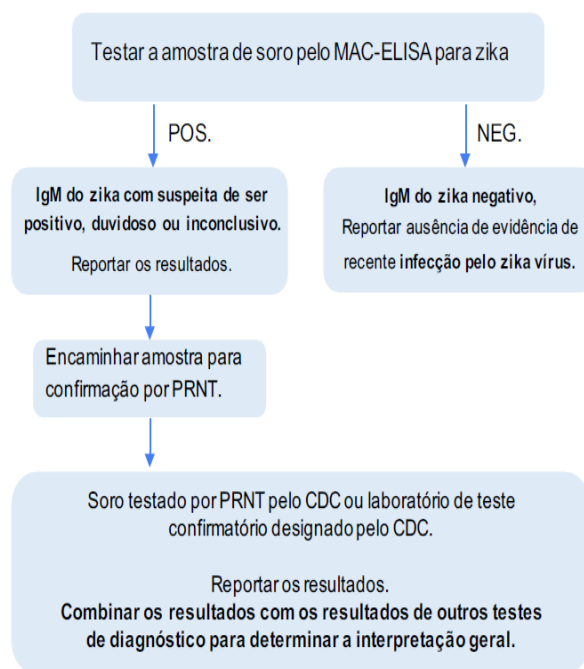


Figura 6. Algoritmo para testes de gestantes assintomáticas (Adaptado de: “Ferramentas de diagnóstico de Zika, algoritmos de teste e orientação de interpretação”)

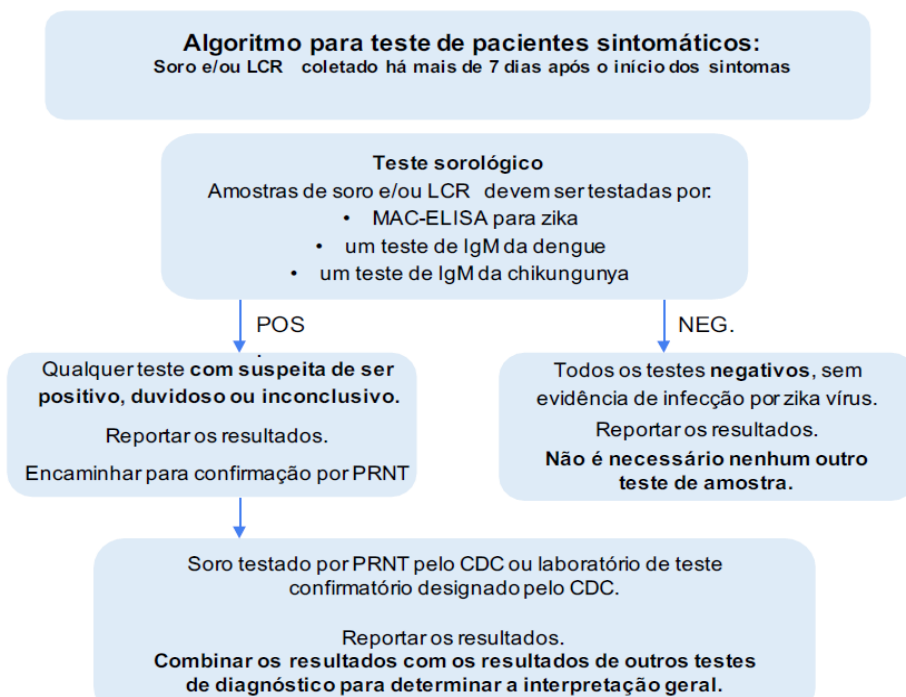


Figura 7. Algoritmo para testes de doentes sintomáticas (Adaptado de: “Ferramentas de diagnóstico de Zika, algoritmos de teste e orientação de interpretação”)

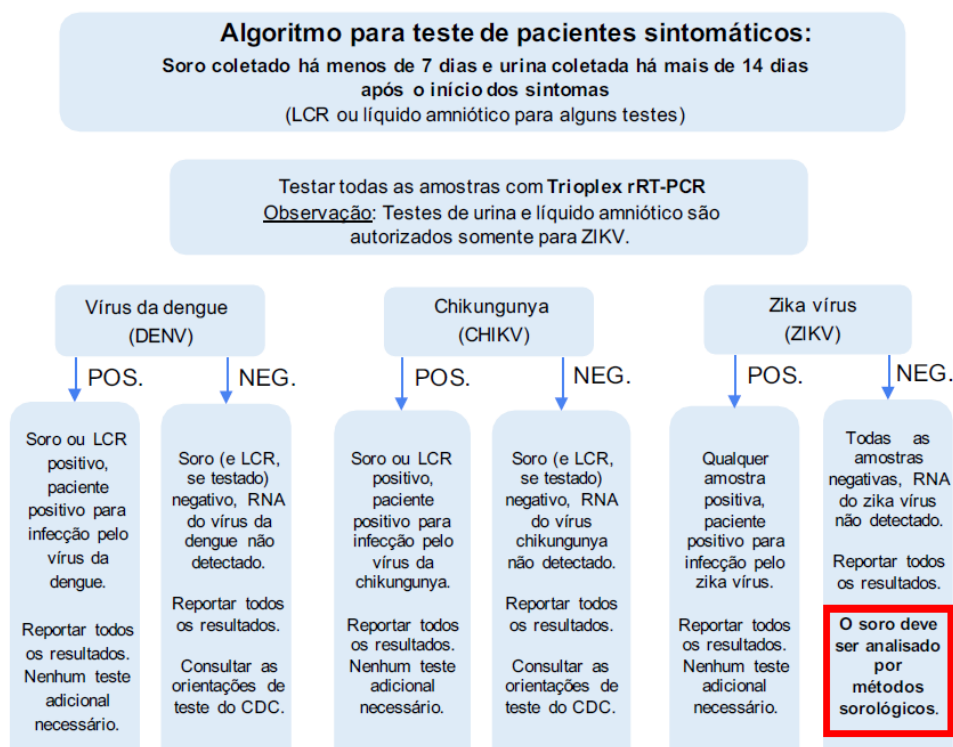


Figura 8. Algoritmo para testes de doentes sintomáticas (Adaptado de: “Ferramentas de diagnóstico de Zika, algoritmos de teste e orientação de interpretação”)

4 Mortalidade e Morbilidade

O vírus Zika, ao contrário do EBOV, não possui uma taxa elevada de mortalidade. Quanto à sua morbilidade como já foi referido cerca de 80% das pessoas infectadas não apresentam qualquer sintoma da presença do ZIKV embora apresentem anticorpos para este. Nos outros 20% em casos mais graves as pessoas podem desenvolver problemas neurológicos, nomeadamente o GBS. No surto que ocorreu na Polinésia Francesa determinou-se que o risco de desenvolver GBS era de aproximadamente 0.24 por cada 1000 infecções de ZIKV, sendo que foi observada paralisia facial bilateral em 60% dos casos, disfagia em 45% dos indivíduos e 38% dos doentes tiveram de ser internados em uma unidade de terapia intensiva e quase um terço desses doentes necessitou de respiração assistida com ventilação mecânica contudo não foi reportada qualquer morte por GBS no surto que ocorreu na Polinésia Francesa. No surto que ocorreu no Brasil reportou-se também um aumento da incidência de GBS, cerca de 20%. [37][38]

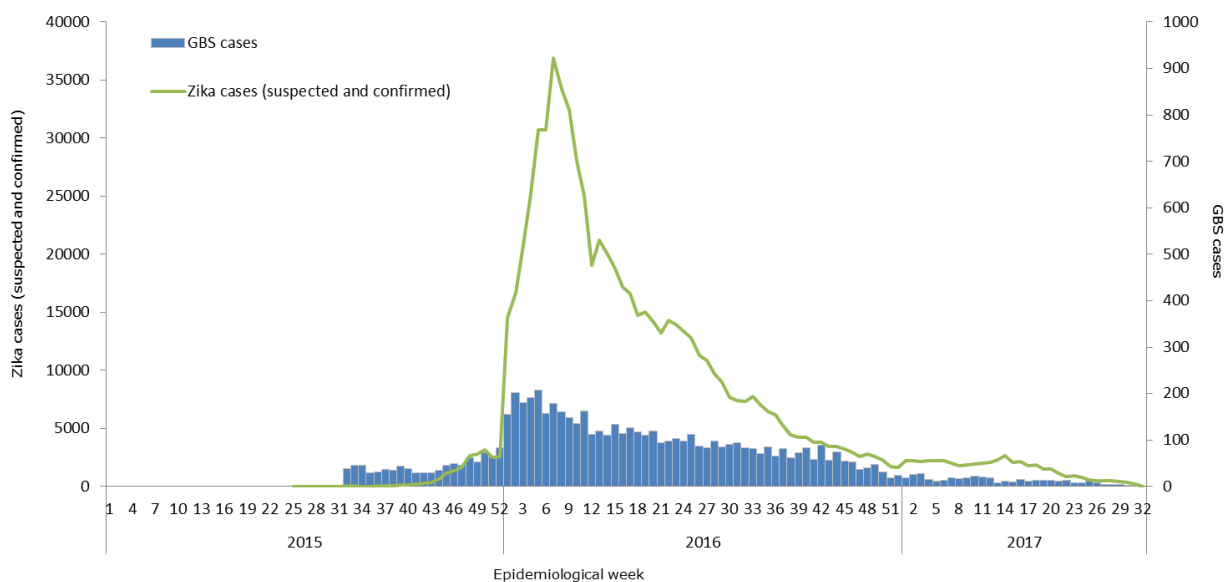


Figura 9. Distribuição de casos suspeitos e confirmados de ZIKV e SGB (Adaptado de: “Zika - Epidemiological Update 25 August 2017 by WHO/PAHO”)

Uma outra doença que se pensa que o ZIKV esteja associado é o aparecimento de microcefalia em recém-nascidos. O mecanismo pelo qual o ZIKV origina a microcefalia ainda não se encontra totalmente esclarecido. Relativamente ao surto que ocorreu no Brasil de ZIKV, notou-se um aumento de 20 vezes da incidência de microcefalia. Actualmente o rácio é de 99.7 por cada 100,000 nados vivos e estima-se que o rácio de fatalidade de microcefalia originada pelo ZIKV seja de 8.3%. [39][38]

5 Aspectos importantes do último surto decorrido

O último grande surto de ZIKV ocorreu no Brasil durante 2015-2016. Sendo que a partir desse ponto se começou a propagar para outros países da América Latina, Caraíbas e EUA. Pensa-se no entanto que a introdução do ZIKV no continente americano tenha sido realizada entre maio e dezembro de 2013, período onde ocorreram grandes eventos internacionais no Brasil, nomeadamente a visita do Papa, as Jornadas Internacionais da Juventude, a Taça das Confederações, o Campeonato Mundial de Futebol FIFA de 2014 e o *Va'a World Sprint Championship*. [40][41][42]

No final do ano de 2014 começou-se a reportar a existência de casos exantemáticos agudos em vários centros urbanos no nordeste brasileiro. Desde fevereiro de 2015 outros municípios começaram a notificar ao Ministério da Saúde brasileiro (MS) casos parecidos, e no final de fevereiro a Secretaria de Vigilância em Saúde (parte do Ministério da Saúde), iniciou a monitorização do aumento de casos da doença exantemática na região nordeste brasileira. Até este ponto todos os casos reportados foram auto-limitativos sem necessidade de intervenção clínica. Os sintomas apresentados mais comuns eram: exantema macropapular (presente em quase todos os casos), prurido, febres baixas, dor de cabeça, dores articulares e edema. [43][44][45]

A março de 2015, o MS, iniciou a investigação da origem do surto e a averiguação de se os sintomas descritos eram causados pelo Dengue, Rubéola ou Chikungunya. Após os resultados preliminares exclui-se a hipótese do surto ser causado por estes agentes patogénicos. Em Natal, estado do Rio Grande do Norte, no fim de março de 2015 é isolado o ZIKV, estirpes pertencentes à linhagem asiática. Pensa-se que o surto tenha começado na região do nordeste brasileiro devido à alta densidade humana, a uma população abundante de *A. aegypti*, à existência de um estado socioeconómico precário e à falta de infra-estruturas. [43][44]

A maio de 2015, após a estação das chuvas, ocorreu o pico de ZIKV (este fenómeno também foi observado nos surtos que ocorreram nas Ilhas Yap e na Polinésia Francesa) que pode ter estado na origem da ampla distribuição e abundância do vector propagador do ZIKV. O MS reconheceu a transmissão autóctone do ZIKV, e standardizou o RT-PCR como diagnóstico em casos suspeitos devido à ausência de disponibilidade de testes ELISA validados. [43][44]

A junho de 2015 o MS identifica o primeiro caso de síndrome neurológica, tendo o doente histórico de doença exantemática e oriundo de uma região onde havia co-circulação de ZIKV, Dengue e/ou Chikungunya. No final do mês o MS instruiu o governo brasileiro a reportar imediatamente os casos de síndrome neurológica. [43]

No final de setembro de 2015, começam a aparecer notificações de um aumento de recém-nascidos com uma circunferência craniana pequena ou microcefalia. Em meados de outubro a Secretaria Estadual da Saúde do Estado de Pernambuco, notifica 29 casos de microcefalia em infantes que nasceram desde agosto. A 23 de outubro de 2015 o MS notifica a OMS sobre o aumento de casos de crianças portadores de microcefalia. A 12 de

novembro o MS declarou um estado de Emergência de Saúde Pública de importância Nacional – ESPIN.[43]

A 24 de novembro é isolado ZIKV em amostras de sangue e tecido de um recém-nascido que faleceu no período pós-parto. Mais tarde é isolado num cordão umbilical. O MS declara então que pode haver uma associação entre infecções por parte do ZIKV e o aumento de casos de microcefalia.[43]

A dezembro de 2015, o MS imite *guidelines* sobre a gestão dos casos de microcefalia. A 21 de dezembro de 2015 é criada uma equipa de intervenção nacional, por decreto presidencial, coordenada pelo Ministério da Saúde e constituída por representantes de vários Ministérios. O exército brasileiro é mobilizado para fornecer suporte aos agentes de saúde locais no controlo de mosquitos (visitas casa-a-casa e eliminação de possíveis locais de proliferação de *A. aegypti*. Até ao fim dezembro de 2015 estimasse que haja mais de 1.5 milhões de casos de ZIKV.[43][46]

A 17 de janeiro de 2016 a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) imitiu um alerta epidemiológico a respeito da relação entre infecções de ZIKV e o desenvolvimento de síndromes neurológicas e malformações congénitas.[40]

A 1 de fevereiro de 2016 a OMS declara estado de Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (ESPIN), devido ao aumento de casos de ZIKV e da forte suspeita da relação entre infecções de ZIKV e o desenvolvimento de doenças neurológicas e anomalias congénitas. A 8 de fevereiro de 2016 o Centro de Operações de Emergência do CDC foi activado, sendo atribuído o nível 1 de activação.[40][43]

A maio de 2017 o governo brasileiro declara o fim do ESPIN, uma vez que o número de registos da infecção caiu cerca de 95% nos primeiros meses de 2017 em comparação com o mesmo período de 2016.[47]

A 21 de novembro de 2017, o CDC mantém um alerta de nível 2 em alguns países africanos (por exemplo: Angola, Cabo Verde e Guiné Bissau), em alguns países da América Central e América do Sul (por exemplo: Paraguai, Bolívia, Costa Rica, Panamá, Cuba, Venezuela e México) e em alguns países asiáticos (por exemplo: Singapura). Relativamente ao Brasil não se encontra com nenhum alerta relativamente ao ZIKV.[48]

6 Alterações decorrentes do último surto

A partir do último grande surto que ocorreu, o ZIKV está a propagar-se exponencialmente. O estabelecimento de ligações de infecções por ZIKV e complicações neurológicas e malformações em recém-nascidos rapidamente alterou o perfil de risco do ZIKV para uma ameaça de proporções bastantes sérias.[49] [50]

A situação do ZIKV é bastante séria devido ao seu potencial de propagação internacional, à grande distribuição geográfica do mosquito vector, a falta de imunidade da população em novas áreas de propagação do ZIKV e a falta de vacinas, tratamentos específicos e testes de diagnóstico rápidos.[49]

6.1- A Nível da Saúde Pública

É importante que os clínicos estejam informados sobre os surtos que estiverem a ocorrer nas regiões de maior turismo e que se realizem consultas de viajante. Nessas consultas devem ser transmitidas, entre outras informações, a informações acerca de prevenção de picadas de mosquitos e a informação dos sintomas caso seja infectado.[27][51]

6.2- A Nível Científico

O controlo de vectores de propagação do ZIKV é bastante importante no combate à propagação do ZIKV. Devido à importância deste controlo vários métodos foram sugeridos para controlar a propagação dos vectores. Um dos métodos sugeridos foi a modificação génica dos mosquitos com o objectivo de gerarem descendência inviável e redução da quantidade de larvas. Esta estratégia já foi aprovada pela Comissão Nacional de Biossegurança do Brasil e aplicada pela Oxitec em algumas cidades brasileiras.[40]

Um outro método sugerido é a utilização de tecnologia de esterilização, desenvolvida pela *United Nations International Atomic Energy Agency*, em que mosquitos machos, criados em laboratório são expostos a radiação nuclear sendo depois libertados.[40]

Um outro método para o controlo de vectores que está a ser estudado é o desenvolvimento de estirpes de mosquitos resistentes a infecções por parte de vírus. Uma das formas para alcançar este objectivo é a criação de mosquitos machos em ambiente controlado com uma dieta que contenha tetraciclina que depois serão libertados e ao acasalarem com as fêmeas iram gerar descendência que não consegue alcançar a maturidade.[52]

Outro método que se encontra em investigação é o uso de bactérias endossimbióticas, bactéria *Wolbachia*, que irá interferir nos eventos do ciclo de vida do mosquito, uma vez que existem dados sobre o seu uso efectivo na eliminação da propagação do Dengue, Chikungunya, e Febre-amarela, vírus da mesma família que o Zika.[40][52][53]

A *World Community Grid* é uma plataforma da IBM que permite a qualquer pessoa com um computador, smartphone ou tablete doar o poder de computação não utilizado que irá ser usado no avanço das pesquisas científicas. O projecto “*OpenZika*” da *World Community Grid* tem como objectivo a identificação de substâncias com potencial de tratamento do ZIKV. A eficácia de cada composto será testada em experimentos virtuais, chamados de

"cálculos de ancoragem ou docking molecular", realizados em computadores e dispositivos andróide dos voluntários do *World Community Grid*. [54][55]

A área de tratamento do ZIKV é uma área que se encontra a ser desenvolvida, entre outras entidades, pelo *National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)*. O NCATS identificou recentemente três compostos que podem ser usados para inibir a replicação do ZIKV e reduzir a sua capacidade de destruição de células cerebrais, estes compostos foram identificados através de técnicas de screening. Um dos compostos identificados foi o Emricasan, que actualmente já se encontra aprovado pelo FDA para o tratamento de vermes. Para além do Emricasan, os outros 2 compostos identificados foram o Niclosamide e o PHA-690509. [56]

Estes compostos estão a ser estudados pela Universidade *Johns Hopkins*, que se encontra a desenvolver modelos de ratos para estudar os mecanismos de acção e os seus efeitos neuroprotetores e pela Universidade do Estado da Flórida, que se encontra a desenvolver estudos sobre a eficácia e mecanismos de acção. Esta pesquisa está a ser financiada para além das entidades envolvidas pelo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. [56]

6.3- A Nível Institucional

6.3.1- Organização Mundial de Saúde

A OMS desenvolveu um plano de estratégia para guiar a resposta internacional em relação ao aparecimento de malformações congénitas (microcefalia) e outras complicações neurológicas (Síndrome de Guillain-Barré) que podem ser vinculadas à infecção pelo ZIKV. Essa estratégia consiste em três pilares: Vigilância; Resposta e Pesquisa. O custo estimado da estratégia da OMS é de 55.743.651 dólares. [49]

6.3.1.1 - Vigilância

No que toca à vigilância esta tem como objectivos fornecer informações epidemiológicas actualizadas e precisas sobre a doença do vírus Zika, síndromes neurológicas e malformações congénitas. [49]

O foco principal da actividade de vigilância será sobre uma melhor compreensão da distribuição, disseminação e natureza da infecção do ZIKV e a frequência do aparecimento de microcefalia e SGB. Deve ser realizada a uniformização dos dados de monitorização do ZIKV. Quanto aos sistemas e instalações de vigilância dos vectores de propagação devem ser adaptadas e melhoradas para poderem detectar, monitorizar e rastrear o ZIKV. [49]

Relativamente às capacidades de detecção do ZIKV dos próprios laboratórios vão ser expandidas, através do melhoramento das capacidades dos laboratórios e permissão para o uso de RT-PCR e outras ferramentas de diagnóstico. A OMS ainda irá desenvolver um algoritmo para a diferenciação entre uma infecção por ZIKV ou por outro vírus *arbovirus*. [49]

Para que haja uma resposta rápida serão disponibilizados alertas internacionais, avaliações de risco e capacidades laboratoriais (GOARN e a Agência Nacional Francesa de Pesquisa) para apoiar os esforços nacionais de resposta, investigação de campo e prontidão. [49]

6.3.1.2 - Resposta

A estratégia da OMS ao nível da Resposta passa pelo compromisso das comunidades, pelo reforço dos esforços no controlo da propagação dos mosquitos *Aedes*, pela protecção pessoal, pelo fornecimento de orientação e mitigação do impacto em mulheres grávidas, raparigas e famílias com crianças afectadas pelo ZIKV.[49]

6.3.1.2.1 - Compromisso das comunidades

O compromisso das comunidades é importante ao nível do controlo dos vectores e da promoção de medidas de protecção pessoal baseando-se em programas já existentes. Devem ser realizadas actividades que tenham como objectivo a minimização do risco de discriminação e estigma sobre as famílias e crianças portadores de microcefalia. No que toca às populações de alto risco, estas devem ter acesso melhorado aos cuidados de saúde. [50]

A comunicação de risco de Saúde Pública é um factor importante a ter em conta, sendo que a informação deve provir de *stakeholders* chaves nacionais ou internacionais e num formato que transmita confiança e uma clara compreensão da mensagem. Os rumores e informações erróneas devem ser proactivamente identificadas e esclarecidas.[49]

Os profissionais de saúde devem ser capazes de realizar uma boa comunicação de risco e providenciar conselhos especializados. Os serviços sociais e as unidades de planeamento familiar e cuidados neonatais devem ser reforçados e expandidos para poderem dar uma resposta à grande demanda de informação e conselhos (ex.: sexualidade e gestação).[49]

6.3.1.2.2 - Fornecimento de orientação e mitigação do impacto em mulheres grávidas, raparigas e famílias com crianças afectadas pelo ZIKV

Para que haja uma melhoria a nível da orientação, irá haver uma definição exacta de casos e ainda iram ser desenvolvidas *guidelines standard* e algoritmos de tratamentos e gestão de casos, segundo as necessidades clínicas (gestão, monitorização e compreensão da história da doença). [49]

Os profissionais de saúde envolvidos nas áreas de pré- e neonatal devem desenvolver capacidades na notificação de casos, no suporte psicossocial e em técnicas de comunicação. Os sistemas de saúde devem ser melhorados para que possa ser fornecida ajuda nas áreas mais vulneráveis (tradicionalmente as populações socialmente excluídas). A OMS garante também um melhoramento no acesso a equipamento laboratorial, reagentes e tratamento intensivo e apropriado para potenciais complicações e estabelecimento de sistemas de referência para cuidado especializado.[49]

A OMS irá ainda garantir que o cuidado pré-natal para mulheres grávidas e raparigas adolescentes seja reforçado, incluindo a realização de investigações básicas baseadas em protocolos nacionais, suporte para diagnóstico pré-natal e melhor acesso a ultra-sons, especialmente no terceiro trimestre. Quanto às mulheres afectadas pelo ZIKV ou famílias com casos de microcefalia será disponibilizado aconselhamento especializado e suporte psicológico. [49]

6.3.1.2.3 – Reforço dos esforços no controlo da propagação dos mosquitos Aedes e protecção pessoal

Os sistemas de vigilância de vectores devem ser intensificados no contexto da Gestão Integrada dos Vectores, incluindo actividades de controlo ambiental. Em locais onde possa haver expansão de mosquitos Aedes deve haver implementação de medidas de controlo e melhoramento da vigilância. Estas medidas são especialmente necessárias em zonas fronteiriças e em pontos de entrada. A resistência a insecticidas será avaliada e a será provido aconselhamento no tipo de insecticida a usar. [50]

Em países afectados devem ser realizadas actividades de consciencialização para o uso de medidas de protecção pessoal, que incluem: redução das áreas expostas (roupa com mangas e calças), uso de redes mosquiteiras e uso de repelentes de insectos. [50]

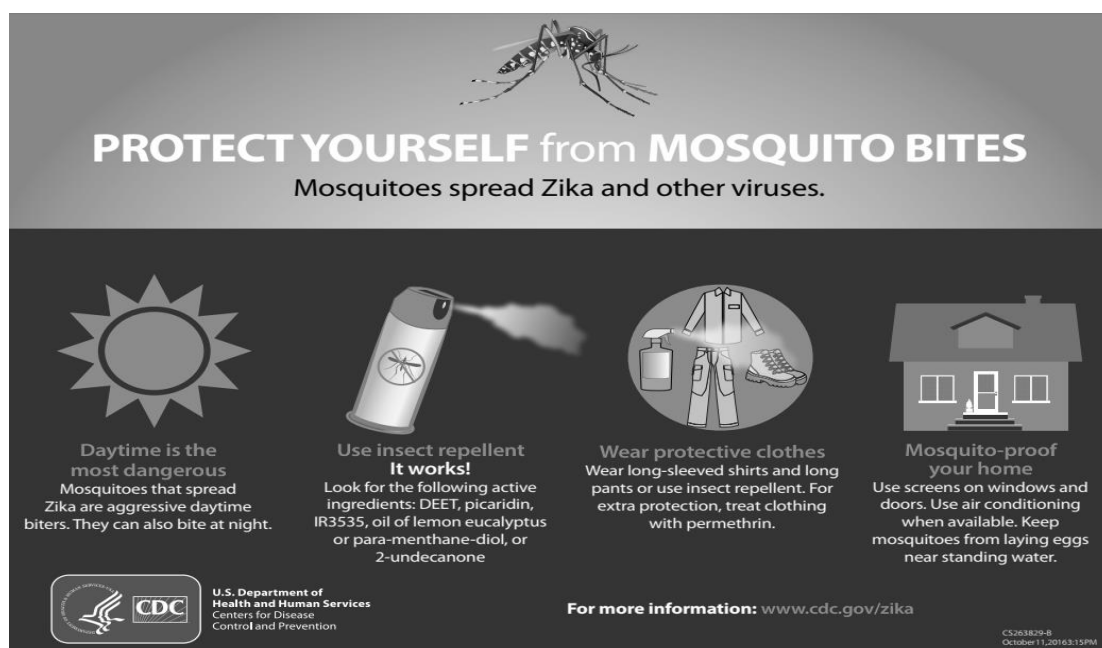


Figura 10. Métodos de protecção contra picadas de mosquitos (Adaptado de: https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika_protect_yourself_from_mosquito_bites.pdf)

6.3.1.3- Pesquisa

Ao nível de pesquisa irá ser realizado uma investigação sobre o aumento de notificações de incidentes de microcefalia e síndromes neurológicas, incluindo a possibilidades de estar associados ao ZIKV e a realização de um *fast-track* da pesquisa e desenvolvimento de novos produtos (vacinas, terapias, testes de diagnósticos rápidos).[49]

Sobre a investigação a ser realizadas, várias organizações parceiras e especialistas iram definir e expandir a agenda global de investigação para o ZIKV e as suas possíveis complicações. A investigação incidirá no aprimoramento do conhecimento, patogénese, etiologia da doença, factores de risco de transmissão e a dinâmica de transmissão.[49]

Será ainda desenvolvida uma agenda de pesquisa para o desenvolvimento prioritário de ferramentas, novas abordagens e desenvolvimento de produtos referentes ao ZIKV. Uma análise de todos os produtos existentes referentes ao ZIKV será realizada e o processo de passagem de candidatos a vacinas e testes de diagnósticos através da *pipeline R&D* será acelerado.[49]

6.3.2- Federação Internacional da Cruz Vermelha e Sociedades do Crescente Vermelho (IFRC)

A IFRC propôs um plano para ajudar as Sociedades Nacionais espalhadas ao longo do globo no combate do ZIKV. O plano tem como foco 10 áreas de intervenção prioritária, que incluem a gestão do risco de emergências em saúde, o controlo de vectores, a vigilância pela comunidade, o envolvimento das comunidades, o suporte psicológico e a prevenção. O orçamento proposto pela IFRC para realizar este plano é de 7.51 milhões de francos suíços.[57]

6.3.2.1- Informação, Vigilância e Prevenção

Um dos objectivos da IFRC é a redução da transmissão do ZIKV através de informação pública e de actividades de prevenção. Para atingir este objectivo as Sociedades Nacionais iram prover informação sobre o ZIKV ao público geral através da *media* social, rádio e televisão.[57]

A IFRC consegue facilmente aceder e reunir informação das comunidades onde se encontra inserida e uma vez que a maior parte dos casos de ZIKV é assintomático existe uma subnotificação. Devido a este facto as capacidades de notificação de casos e de detecção precoce das Sociedades Nacionais iram ser fortalecidas.[57]

6.3.2.2- Água, Saneamento e Higiene

Um outro objectivo da IFRC é a redução da transmissão do ZIKV através da promoção da higiene e do controlo dos vectores. Para conseguir realizar este objectivo a IFRC irá promover, entre a comunidade, actividades de limpeza fazendo uso de calendários de limpeza sazonais que coincidam com épocas de alto risco de propagação de ZIKV.[57]

Serão ainda divulgadas mensagens e medidas de protecção a nível doméstico com foco em manter o ambiente doméstico livre de águas estagnadas (o melhoramento dos sistemas de esgotos e o melhoramento do sistema de abastecimento de água são exemplos de medidas que se podem aplicar) e a nível pessoal com foco no uso correcto de repelentes para que haja uma maximização da protecção pessoal.[57][58]

A IFRC irá fornecer suporte a campanhas tecnicamente bem planeadas de controlo químico de vectores, fazendo uso de larvicidas e insecticidas tendo em conta o padrão de resistência da área em específico.[57]

6.3.2.3- Saúde Pública e Cuidados de Emergência

A IFRC ainda tem como objectivo a mitigação das consequências do ZIKV através da divulgação de informações específicas a mulheres grávidas e aos seus parceiros e ainda a mulheres em idade fértil para reduzir o risco de infecção e através de suporte psicológico

tendo em vista a redução do estigma e da discriminação em países afectados pelo ZIKV.[57]

A IFRC irá realizar campanhas de sensibilização referentes à doação de sangue, uma vez que se coloca a probabilidade de que o ZIKV seja transmitido através do sangue (já existem países que pedem a potenciais doadores que não doem sangue se visitaram nas últimas 3-4 semanas países afectados pelo ZIKV). [57]

A IFRC faz referência de que certas instituições (hospitais, residências de cuidados e prisões) devem receber informação específica sobre controlo de vectores e questões de limpeza. Há ainda expressão de alguma preocupação acerca da protecção individual de quem se encontra no combate ao ZIKV, principalmente nas situações onde há manipulação de químicos para o controlo de mosquitos adultos e as suas larvas.[57]

6.3.3- Bio-Manguinhos/Fiocruz

O Bio-Manguinhos/Fiocruz é um instituto brasileiro que se encontra envolvido no desenvolvimento de vacinas contra o ZIKV, através de várias abordagens. As abordagens que estão a ser exploradas são: a inactivação; o desenvolvimento de um vírus quimérico 17D Febre-amarela/Zika em culturas de tecido e subunidade da proteína E e ainda a expressão de VLP em tabaco.[59]

6.3.4- Universidade de Pittsburgh

A Universidade de Pittsburgh juntamente com a Fiocruz/Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, através do patrocínio do programa “Cura Zika” estão a desenvolver uma vacina usando uma nova versão da tecnologia LAMP.[59]

6.3.5- Bill & Melinda Gates Foundation

A *Bill & Melinda Gates Foundation* financiou vários projectos que têm como objectivo o combate do ZIKV. Entre os projectos aprovados para financiamento encontram-se: o projecto do Instituto Pasteur que teve como propósito facultar suporte a participantes internacionais na Conferência Internacional do Zika de 2016, tendo sido atribuído uma quantia de 100 mil dólares; o projecto da Universidade de Monash que tem como propósito a aceleração da libertação dos mosquitos infectados com *Wolbachia* para o combate do Zika e Chikungunya, tendo sido atribuído uma quantia de 8.290.508 dólares; o projecto do *Wistar Institute of Anatomy & Biology* que tem como objectivo o desenvolvimento de ensaios clínicos para candidatos contra infecções de ZIKV, tendo sido atribuído uma quantia de 8.755.120 dólares; o projecto da Universidade de Miami que tem como objectivo a determinação de que tipo de tecido é infectado pelo ZIKV, tendo sido atribuído uma quantia de 821.741 dólares e o projecto da *CDC Foundation* que tem como objectivo o desenvolvimento e o aumento de escala de programas de comunicação de risco nos EUA e nas 28 nações e territórios americanos afectados pelo surto de ZIKV, tendo sido atribuído uma quantia de 750 mil dólares.[60][61][62][63][64]

6.3.6- Wellcome Trust

A *Wellcome Trust* forneceu apoio a 26 projectos sobre o ZIKV tendo disponibilizado no total cerca de 3.2 milhões de libras. Entre os projectos financiados encontram-se os seguintes

projectos: o projecto “*Zika: Novel point-of-care molecular diagnostics for the simultaneous diagnosis of Zika, chikungunya and dengue infections in Latin America*” da *Liverpool School of Tropical Medicine*, com uma doação de 150 mil libras; o projecto “*Zika: Is the Ugandan Population Vulnerable to a Zika Virus Epidemic?*” do *Uganda Virus Research Institute*, com uma doação de 150 mil libras; o projecto “*Zika: Zika virus surveillance in human and mosquito populations in Cape Verde*” da *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, com uma doação de 150 mil libras; o projecto “*Zika: Defining the antigenic epitopes in the Zika virus envelope protein*” da Universidade de Cambridge, com uma doação de 155.917 libras e o projecto “*Zika: a safe recombinant vaccine with proof of efficacy in rodents*” da Universidade de Manchester, com uma doação de 177.713 libras.[65][66]

6.4- A Nível Financeiro

O Banco Mundial estima que o Brasil tenha perdido cerca de 300 milhões de dólares e que a América Latina e os países Caribe tenham sofrido uma perda de 3.5 biliões de dólares devido ao outbreak de ZIKV. Devido a estes números o Banco Mundial irá disponibilizar cerca de 150 milhões de dólares para os países afectados, que iram ser usados entre outras áreas, na área de vigilância e controlo de vectores, promover o acesso ao planeamento familiar, medidas de protecção pessoal e no seguimento e tratamento durante e após a grávida caso haja complicações neurológicas.[52][67]

6.5- A Nível da Indústria Farmacêutica

Como anteriormente já referido a inexistência de vacinas para ZIKV é um problema que deve ser combatido. Neste momento há várias empresas a desenvolver vacinas para o ZIKV. A *Inovio Pharmaceuticals* e a *GeneOne Life Science* são empresas que estão a desenvolver uma vacina (a vacina *Inovio's Zika DNA*) para o ZIKV, encontrando-se já na fase 1 de ensaios em humanos.[59]

6.6- A Nível Estadual

6.6.1- Estados Unidos da América

A Casa Branca imitiu uma declaração de que são necessários cerca de 1.8 biliões de dólares para o desenvolvimento de métodos eficazes de controlo dos vectores, testes de diagnóstico eficazes e desenvolvimento de vacinas e medicação relativa ao ZIKV.[52]

A inexistência de vacinas para o ZIKV é um ponto problema importante que deve ser resolvido, para responder a esta inexistência o *US National Institutes of Health-NIH* encontra-se a desenvolver uma vacina para o ZIKV baseada em DNA.O *US Bio-medical Advanced Research and Development Authority* juntamente com o Instituto Butantan encontra-se a desenvolver uma vacina inactivada.[59]

A *US Food and Drugs Administration (FDA)* passou a recomendar que houvesse um adiamento de 28 dias para doadores de sangue infectados com ZIKV ou suspeitos de serem portadores de ZIKV. Haverá ainda uma tentativa de implementar um teste de *screening* de ácidos nucleicos, embora os elevados custos e as considerações reguladoras sejam desafios à sua implementação. O tratamento de plasma com tecnologia de redução de

patogénicos revelou-se eficaz embora devido a dificuldades económicas e reguladoras não seja uma solução viável a curto prazo.[33]

Os EUA desenvolveram um plano de contingência nacional “*United States Government Zika Virus Disease Contingency Response Plan*” que tem como objectivos chave: a minimização do impacto em comunidades afectadas pelo ZIKV através, entre outras formas, do desenvolvimento de vacinas e da preparação para potenciais aumentos de certos serviços de saúde; o fornecimento de assistência técnica e de outros tipos de assistência em países afectados; a condução de uma coordenação unificada, comunicação e troca de informação com *stakeholders* dos EUA. Neste plano de contingência ainda foram definidos os papéis e responsabilidades de cada departamento federal e agência americana envolvida no combate ao ZIKV.[68]

6.6.2- Portugal

A Direcção Geral de Saúde desenvolveu um documento intitulado “Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vectores – Zika” que tem como principal finalidade a minimização do impacto do ZIKV em Portugal. Este Plano tem como objectivos: a redução da densidade populacional de mosquitos *A. aegypti* na RA Madeira; a minimização da possibilidade dos mosquitos *A. aegypti* na RA Madeira serem infectados pelo vírus Zika; o impedimento do estabelecimento de mosquitos do género *Aedes* no Continente e na RA Açores; a prevenção e o controlo da ocorrência de eventuais surtos da doença; a monitorização do aparecimento de complicações associadas à infecção por vírus Zika; o desenvolvimento e promoção de estratégias de comunicação efectivas para diferentes públicos-alvo; o desenvolvimento da articulação intersectorial entre o sistema de saúde, a comunidade científica, ambiente, veterinária, autarquias, sociedade civil, entre outros parceiros relevantes e ainda a promoção da investigação sobre a infecção por Zika e vectores responsáveis pela transmissão da infecção.[68]

6.7- A Nível Social

Em alguns países onde ocorreram surtos de ZIKV não é permitido a realização de abortos devido a esse facto há várias entidades que defendem que se deve analisar os direitos reprodutivos das mulheres grávidas em países onde haja risco de infecções por parte de ZIKV num contexto médico, social e legal. Embora a decisão de aborto, perante uma situação possível ou concreta de infecção por ZIKV, seja pessoal, torna-se uma situação de questão pública quando a opção de escolha de uma determinada opção não é possível, devido quer à falta de direitos legais quer à falta da capacidade de exercício dos seus direitos.[69]

6.7.1- Organização das Nações Unidas Mulher e Fundo de População das Nações Unidas

A ONU foi uma das entidades que se preocupou sobre direitos humanos na prevenção e resposta ao ZIKV que as mulheres detinham, tendo desenvolvido o projecto “*Joint Programme on promotion of women’s human rights in Zika prevention and response*” que tem entre outros objectivos: advogar pela inclusão e participação das mulheres na tomada de decisões e suportar os mecanismos nacionais da mulher (organizações feministas e

organizações defensoras da mulher); disseminação de informação precisa para a promoção de escolhas informadas sobre os seus direitos base a nível da saúde sexual e reprodutiva e ainda a coordenação da resposta nacional e internacional de modo a que inclua uma forte componente nos direitos de género e direitos humanos, principalmente nos direitos das mulheres, que tenham um impacto directo nas suas vidas e na sua saúde. Este projecto foi iniciado em 2016 e tem previsão de término em 2018 tendo um orçamento de 3 milhões de dólares.[70]

Conclusão

O envolvimento e as acções da comunidade nacional e internacional embora tenham sido bastante grande no combate do EBOV e do ZIKV, não suprimiu as necessidades exigidas por estes surtos. No fim do surto de EBOV em 2014 e do surto de ZIKV em 2015 várias análises foram elaboradas às prestações realizadas pelas entidades envolvidas nos surtos. A partir dessas análises várias lições foram retidas e a partir dessas lições foram elaboradas várias soluções a diferentes níveis, nomeadamente ao nível ambiental, ao nível institucional, ao nível científico, ao nível político, ao nível financeiro, ao nível da indústria farmacêutica, ao nível da saúde pública, ao nível estadual e ao nível social. Algumas alterações sugeridas já foram implementadas enquanto outras devido a certos factores ainda não puderam ser implementadas na sua totalidade.

Ao vivermos numa era global em que é fácil a deslocação intra e intercontinental doenças emergentes ou ressurgentes tais como o ZIKV e o EBOV não se encontram apenas confinadas às zonas tropicais e às áreas economicamente mais desfavorecidas mas ameaçam também outros países, incluindo nações desenvolvidas. Sendo assim toda a comunidade internacional tem de contribuir para que futuramente haja uma melhor preparação na resposta e gestão de surtos.

Bibliografia

- [1] CDC. Ébola (Doença por Vírus Ébola) <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-factsheet-portuguese.pdf> (2015, accessed 5 July 2017).
- [2] Zawilinska B, Kosz-Vnenchak M. General introduction into the Ebola virus biology and disease. *Folia Med Cracov* 2014; 54: 57–65.
- [3] Wharf C, Kingdom U. Assessment report CHMP assessment report. *Ema* 2011; 44: 0–88.
- [4] Martines RB, Ng DL, Greer PW, et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol* 2015; 235: 153–174.
- [5] Laupland KB, Valiquette L. Ebola virus disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 128–129.
- [6] Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun* 2015; 55: 1–9.
- [7] WHO. WHO | Ebola virus disease <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/> (2017, accessed 7 July 2017).
- [8] Singh G, Kumar A, Singh K, et al. Ebola virus: An introduction and its pathology. *Rev Med Virol* 2016; 26: 49–56.
- [9] Bishop BM. Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus Disease. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 196–206.
- [10] Duraffour S, Malvy D, Sissoko D. How to treat Ebola virus infections? A lesson from the field. *Curr Opin Virol* 2017; 24: 9–15.
- [11] Garske T, Cori A, Ariyaratnam A, et al. Heterogeneities in the case fatality ratio in the West African Ebola outbreak 2013–2016. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 2017; 372: 1–9.
- [12] Ghazanfar H, Orooj F, Abdullah MA, et al. Ebola, the killer virus. *Infect Dis poverty* 2015; 4: 15.
- [13] Green A. West African countries focus on post-Ebola recovery plans. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 2463–2465.
- [14] Ji D, Ji Y-J, Duan X-Z, et al. Prevalence of psychological symptoms among Ebola survivors and healthcare workers during the 2014–2015 Ebola outbreak in Sierra Leone: a cross-sectional study. *Oncotarget* 2017; 8: 12784–12791.
- [15] Keita MM, Taverne B, Sy Savané S, et al. Depressive symptoms among survivors of Ebola virus disease in Conakry (Guinea): preliminary results of the PostEboGui cohort. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 127.
- [16] Karafillakis E, Jalloh MF, Nuriddin A, et al. ‘Once there is life, there is hope’ Ebola survivors’ experiences, behaviours and attitudes in Sierra Leone, 2015. *BMJ Glob Heal*; 1. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1136/bmjgh-2016-000108.

- [17] Vernet M-A, Reynard S, Fizet A, et al. Clinical, virological, and biological parameters associated with outcomes of Ebola virus infection in Macenta, Guinea. *JCI Insight*; 2. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1172/jci.insight.88864.
- [18] Dahl BA, Kinzer MH, Raghunathan PL et al. CDC 's Response to the 2014 – 2016 Ebola Epidemic — Guinea, Liberia, and Sierra Leone. *MMWR Suppl* 2016; 65(Suppl-3: 12–20.
- [19] Jacobsen KH, Alonso Aguirre A, Bailey CL, et al. Lessons from the ebola outbreak: Action items for emerging infectious disease preparedness and response. *Ecohealth* 2016; 13: 200–212.
- [20] Miller L, D'Harcourt E, Kim A, et al. *The Ebola Lessons Reader* <https://www.rescue.org/report/ebola-lessons-reader-whats-being-said-whats-missing-and-why-it-matters> (2016).
- [21] Mackey TK. The Ebola Outbreak: Catalyzing a 'Shift' in Global Health Governance? *BMC Infect Dis* 2016; 16: 699.
- [22] Lupel A, Snyder M. *The Mission to Stop Ebola: Lessons for UN Crisis Response*. New York <https://www.ssrn.com/abstract=2969340> (2017).
- [23] European Commission. *Global Overview* https://ec.europa.eu/research/health/pdf/ebola_research_overview.pdf (2015).
- [24] DGS. ÉBOLA- Plano de Resposta <http://www.ebola.dgs.pt/plano-de-resposta.aspx> (2014, accessed 21 October 2017).
- [25] Direção-Geral da Saúde. *PLANO DE CONTIGÊNCIA NACIONAL do Setor da Saúde para a Doença por Vírus Ébola* <http://www.ebola.dgs.pt/plano-de-contingencia.aspx> (2015).
- [26] Gostin LO, Friedman EA. A retrospective and prospective analysis of the west African Ebola virus disease epidemic: Robust national health systems at the foundation and an empowered WHO at the apex. *Lancet* 2015; 385: 1902–1909.
- [27] Kambale T, Iqbal B, Salve S, et al. Zika virus infection: The resurgence of a neglected disease. *Med J Dr DY Patil Univ* 2016; 9: 283.
- [28] Imran S. Zika Virus: an Emerging Threat To Human Lives. *World J Pharm Res* 2017; 464–473.
- [29] Sikka V, Chattu V, Popli R, et al. The emergence of zika virus as a global health security threat: A review and a consensus statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). *J Glob Infect Dis* 2016; 8: 3–15.
- [30] Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: 1–11.
- [31] Higgs S. Zika Virus: Emergence and Emergency. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2016; 16: 75–76.
- [32] Silva M. Artigo - Zika vírus: características gerais. *Ano 2 Número 11*; 11 <http://boletim.smcjrj.org.br/a2-n11/93-artigo-zika-virus-caracteristicas-gerais> (2015, accessed 8 October 2017).
- [33] Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. 2016; 22: 1185–1192.

- [34] Chang C, Ortiz K, Ansari A, et al. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun* 2016; 68: 1–13.
- [35] Goeijenbier M, Slobbe L, van der Eijk A, et al. Zika virus and the current outbreak: An overview. *Neth J Med* 2016; 74: 104–109.
- [36] Villanueva JM. *Ferramentas de diagnóstico de zika , algoritmos de teste e orientação de interpretação* https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_49919.pdf (2016).
- [37] Cao-lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia Europe PMC Funders Group. 2017; 387: 1531–1539.
- [38] Carod-Artal FJ. Epidemiology and neurological complications of infection by the Zika virus: a new emerging neurotropic virus. *Rev Neurol* 2016; 62: 317–328.
- [39] Cunha AJLA da, de Magalhães-Barbosa MC, Lima-Setta F, et al. Microcephaly Case Fatality Rate Associated with Zika Virus Infection in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 528–530.
- [40] Possas C. Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil. *Epidemiol Heal* 2016; 38: e2016023-0.
- [41] de Sá TH, Reis-Santos B, Rodrigues LC. Zika outbreak, mega-events, and urban reform. *Lancet Glob Heal* 2017; 4: e603.
- [42] Al-Qahtani AA, Nazir N, Al-Anazi MR, et al. Zika virus: A new pandemic threat. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 201–207.
- [43] Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, et al. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 116–120.
- [44] Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: 1–13.
- [45] Fantinato FFST, Araújo ELL, Ribeiro IG, et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2016; 25: 683–690.
- [46] Susanti E, Ratnawati R, Rudijanto A. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. *Zika Threat to become a huge Worldw pandemic* 2015; 6: 1–5.
- [47] Ministério da Saúde declara fim da emergência nacional para zika — Governo do Brasil. *Governo do Brasil* <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/05/ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika> (2017, accessed 15 October 2017).
- [48] Yun SI, Lee YM. Zika virus: An emerging flavivirus. *J Microbiol* 2017; 55: 204–219.
- [49] WHO. *ZIKA STRATEGIC RESPONSE FRAMEWORK & JOINT OPERATIONS PLAN* <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf> (2016).
- [50] European Centre for Disease Prevention and Control. *Public health emergency preparedness for cases of viral haemorrhagic fever (Ebola) in Portugal: a peer review*. Stockholm, 2015.

- [51] Younger DS. Epidemiology of Zika Virus Zika virus Public health Neuroepidemiology. *Neurol Clin NA* 2016; 34: 1049–1056.
- [52] Jamil Z, Waheed Y, Durrani TZ. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine Zika virus , a pathway to new challenges. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9: 626–629.
- [53] Arora N, Banerjee AK, Narasu ML. Zika virus : an emerging arboviral disease. 2016; 11: 395–399.
- [54] IBM. World Community Grid - About Us
https://www.worldcommunitygrid.org/about_us/viewAboutUs.do (accessed 21 October 2017).
- [55] IBM. World Community Grid - Pesquisa - OpenZika
<https://www.worldcommunitygrid.org/research/zika/overview.do> (2016, accessed 21 October 2017).
- [56] National Institutes of Health. NIH collaboration helps advance potential Zika treatments | National Institutes of Health (NIH)
<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-collaboration-helps-advance-potential-zika-treatments> (2016, accessed 21 October 2017).
- [57] International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRC). *Revised Emergency appeal Zika Virus Disease Global Response The disaster and the Red Cross Red Crescent response to date* <http://ifrcgo.org/appeals/mdr42003/> (2017).
- [58] Osorio-de-castro CGS, Miranda ES, Freitas CM De. The Zika Virus Outbreak in Brazil : Knowledge Gaps and Challenges for Risk Reduction. 2017; 1–6.
- [59] Possas C, Brasil P, Marzochi MCA, et al. Zika puzzle in Brazil : peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review. 2017; 112: 319–327.
- [60] Foundation B. Institut Pasteur - Bill & Melinda Gates Foundation
<https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2016/10/OPP1152138> (2016, accessed 21 October 2017).
- [61] Foundation B. Monash University - Bill & Melinda Gates Foundation
<https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2016/11/OPP1159497> (2016, accessed 21 October 2017).
- [62] Foundation B. Wistar Institute of Anatomy & Biology - Bill & Melinda Gates Foundation
<https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2016/11/OPP1163327> (2016, accessed 21 October 2017).
- [63] Foundation B. University of Miami - Bill & Melinda Gates Foundation
<https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2016/06/OPP1152818> (2016, accessed 21 October 2017).
- [64] Foundation B. CDC Foundation - Bill & Melinda Gates Foundation
<https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/Quick-Links/Grants-Database/Grants/2016/03/OPP1151548> (2016, accessed 21 October 2017).

- [65] Trust W. 26 Zika projects receive £3.2m funding boost | Wellcome
<https://wellcome.ac.uk/news/26-zika-projects-receive-£32m-funding-boost> (2016, accessed 21 October 2017).
- [66] Wellcome Trust. *Zika Rapid Response Projects* <https://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/zika-award-list-summaries/> (2016).
- [67] World Bank. World Bank Provides \$150 Million to Combat Zika Virus In Latin America and the Caribbean. *Press Release* <http://www.worldbank.org/en/news/press-release/2016/02/18/world-bank-provides-150-million-to-combat-zika-virus-in-latin-america-and-the-caribbean> (2016, accessed 21 October 2017).
- [68] Catroga C, Santos CA, George F, et al. *Zika - Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores*. 2016.
- [69] Fernandes Moron A. Zika virus outbreak and reproductive rights. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2017; 124: 549.
- [70] United Nations. *Joint Programme on promotion of women ' s human rights in Zika prevention and response Objective (s) of Programme Geographic Area Implementing Entities Timeframe Epidemiological conte* <http://mptf.undp.org/factsheet/fund/ZKA00> (2016).